

**Omega-carboxyaryl substituted diphenyl ureas as raf kinase inhibitors****Publication number:** JP2003526613T**Publication date:** 2003-09-09**Inventor:****Applicant:****Classification:**






**- international:** C07D295/12; A61K31/17; A61K31/18; A61K31/341; A61K31/40; A61K31/4035; A61K31/4406; A61K31/4409; A61K31/4439; A61K31/4453; A61K31/495; A61K31/496; A61K31/5355; A61K31/5375; A61P35/00; A61P43/00; C07C275/28; C07C275/30; C07C275/32; C07C275/36; C07C275/40; C07C291/12; C07C311/29; C07C317/22; C07D207/09; C07D209/46; C07D209/48; C07D213/74; C07D213/75; C07D213/79; C07D213/81; C07D213/82; C07D295/13; C07D295/135; C07D295/18; C07D295/192; C07D307/14; C07D401/12; C07F7/18; A61K31/17; A61K31/18; A61K31/341; A61K31/40; A61K31/403; A61K31/4406; A61K31/4409; A61K31/4427; A61K31/4453; A61K31/495; A61K31/496; A61K31/5355; A61K31/5375; A61P35/00; A61P43/00; C07C275/00; C07C291/00; C07C311/00; C07C317/00; C07D207/00; C07D209/00; C07D213/00; C07D295/00; C07D307/00; C07D401/00; C07F7/00; (IPC1-7): C07C275/36; A61K31/17; A61K31/18; A61K31/341; A61K31/40; A61K31/4035; A61K31/4406; A61K31/4409; A61K31/4439; A61K31/4453; A61K31/495; A61K31/496; A61K31/5355; A61K31/5375; A61P35/00; A61P43/00; C07C291/12; C07C311/29; C07C317/22; C07D207/09; C07D209/46; C07D209/48; C07D213/74; C07D213/75; C07D213/79; C07D213/81; C07D213/82; C07D295/12; C07D295/18; C07D307/14; C07D401/12; C07F7/18

**- european:** C07D295/18B2D; C07C275/30; C07C275/32; C07C275/36; C07C275/40; C07C311/29; C07C317/22; C07D209/48D5C1; C07D213/75D3; C07D213/81E; C07D295/12A1; C07D295/12B1D4

**Application number:** JP20000593580T 20000112

**Priority number(s):** US19990115877P 19990113; US19990257266 19990225; US19990425228 19991022; WO2000US00648 20000112

**Also published as:**

 EP1140840 (A1)  
 US2001011135 (A)  
 EP1140840 (A0)  
 EE200100368 (A)  
 CA2359510 (A1)

more &gt;&gt;

Report a data error he

Abstract not available for JP2003526613T

Abstract of corresponding document: **US2001011135**

This invention relates to the use of a group of aryl ureas in treating raf mediated diseases, and pharmaceutical compositions for use in such therapy.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

## 書誌

(19) 【発行国】 日本国特許庁 ( J P )

(12) 【公報種別】 公表特許公報 ( A )

(11) 【公表番号】 特表 2 0 0 3 - 5 2 6 6 1 3 ( P 2 0 0 3 - 5 2 6 6 1 3 A )

(43) 【公表日】 平成 1 5 年 9 月 9 日 ( 2 0 0 3 . 9 . 9 )

(54) 【発明の名称】 R A F キナーゼ阻害剤としての $\omega$ -カルボキシアリール置換ジフェニル尿素

(51) 【国際特許分類第 7 版】

C07C275/36

A61K 31/17

31/18

31/341

31/40

31/4035

31/4406

31/4409

31/4439

31/4453

31/495

31/496

31/5355

31/5375

A61P 35/00

43/00 111

C07C291/12

311/29

317/22

C07D207/09

209/46

209/48

213/74

213/75

213/79

213/81

213/82

295/12

295/18

307/14

401/12

C07F 7/18

## 【 F I 】

C07C275/36

A61K 31/17

31/18

31/341

31/40

31/4035

31/4406

31/4409

31/4439

31/4453

31/495

31/496  
 31/5355  
 31/5375  
 A61P 35/00  
 43/00 111  
 C07C291/12  
 311/29  
 317/22  
 C07D207/09  
 209/46  
 213/74  
 213/75  
 213/79  
 213/81  
 213/82  
 295/12 A  
 Z  
 295/18 A  
 307/14  
 401/12  
 C07F 7/18 A  
 T  
 C07D209/48 Z

【審査請求】未請求

【予備審査請求】有

【全頁数】157

(21) 【出願番号】特願2000-593580(P2000-593580)

(86)(22) 【出願日】平成12年1月12日(2000.1.12)

(85) 【翻訳文提出日】平成13年7月10日(2001.7.10)

(86) 【国際出願番号】PCT/US00/00648

(87) 【国際公開番号】WO00/042012

(87) 【国際公開日】平成12年7月20日(2000.7.20)

(31) 【優先権主張番号】60/115,877

(32) 【優先日】平成11年1月13日(1999.1.13)

(33) 【優先権主張国】米国(US)

(31) 【優先権主張番号】09/257,266

(32) 【優先日】平成11年2月25日(1999.2.25)

(33) 【優先権主張国】米国(US)

(31) 【優先権主張番号】09/425,228

(32) 【優先日】平成11年10月22日(1999.10.22)

(33) 【優先権主張国】米国(US)

(81) 【指定国】EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, I

N, I S, J P, K E, K G, K P, K R, K Z, L C, L K, L R, L S, L T, L  
U, L V, M A, M D, M G, M K, M N, M W, M X, N O, N Z, P L, P T, R  
O, R U, S D, S E, S G, S I, S K, S L, T J, T M, T R, T T, T Z, U  
A, U G, U S, U Z, V N, Y U, Z A, Z W

(71) 【出願人】

【氏名又は名称】 バイエル コーポレイション

【氏名又は名称原語表記】 Bayer corporation

【住所又は居所】 アメリカ合衆国 ペンシルヴェニア ピッツバーグ バイエル ロード 100

【住所又は居所原語表記】 100 Bayer Road, Pittsburgh, Pennsylvania 15205, USA

(72) 【発明者】

【氏名】 リードル, バート

【住所又は居所】 ドイツ連邦共和国 D - 42329、ブッパータール、フォンデルゴルツ  
シュトラッセ 7

(72) 【発明者】

【氏名】 デュマ, ジャック

【住所又は居所】 アメリカ合衆国 06477、コネチカット、オレンジ、ビーチウットロ  
ード 821

(72) 【発明者】

【氏名】 キール, ウディ

【住所又は居所】 アメリカ合衆国 06518、コネチカット、ハムデン、タングルウッド  
ドライブ 101

(72) 【発明者】

【氏名】 ロウインガー, チモシー ビー

【住所又は居所】 兵庫県西宮市千歳町 5 - 7 No. 203

(72) 【発明者】

【氏名】 スコット, ウィリアム ジェイ

【住所又は居所】 アメリカ合衆国 06437、コネチカット、ギルフォード、サドルヒル  
ドライブ 210

(72) 【発明者】

【氏名】 スミス, ロジャー エイ

【住所又は居所】 アメリカ合衆国 06443、コネチカット、マディソン、ウィンターヒ  
ルロード 65

(72) 【発明者】

【氏名】 ウッド, ジル イー

【住所又は居所】 アメリカ合衆国 06517、コネチカット、ハムデン、ピックウィック  
ロード 72

(72) 【発明者】

【氏名】 モナハン, メアリー・ キャサリン

【住所又は居所】 アメリカ合衆国 06517、コネチカット、ハムデン、パークアベニュー



ー 1 3 4

(72) 【発明者】

【氏名】 ナテロ, レイナ

【住所又は居所】 アメリカ合衆国 0 6 5 1 8、コネチカット、ハムデン、エッジカムストリート 1 1 3

(72) 【発明者】

【氏名】 レニック, ジョエル

【住所又は居所】 アメリカ合衆国 0 6 4 6 0、コネチカット、ミルフォード、ウォーレンストリート 1 1、ナンバー 4

(72) 【発明者】

【氏名】 シルブリー, ロバート エヌ

【住所又は居所】 アメリカ合衆国 0 6 4 7 3、コネチカット、ノースヘブン、マウントカーメルアベニュー 1 1 8 7

(74) 【代理人】

【弁理士】

【氏名又は名称】 赤岡 迪夫

【テーマコード ( 参考 ) 】

4C037  
4C055  
4C063  
4C069  
4C086  
4C204  
4C206  
4H006  
4H049

【 F ターム ( 参考 ) 】

4C037 CA12  
4C055 AA01 BA01 BA02 BA58 BB02 CA01 CA03 CA42 CA58 CB02 CB10 DA01 DA42 DA47 DB10  
4C063 AA01 BB07 CC12 DD04 EE01  
4C069 AA07 BB08 BB16  
4C086 AA01 AA03 BA03 BC07 BC11 BC13 BC17 BC21 BC50 BC73 GA07 GA08 GA12 GA13 GA14 MA01 MA04 NA14 ZI  
4C204 BB01 CB04 DB30 EB02 EB03 FB01 GB25  
4C206 AA01 AA03 HA08 HA30 JA13 JA19 KA14 KA15 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC20  
4H006 AA01 AA03 AB28 BW19 BW31 TA02 TB42  
4H049 VN01 VP01 VQ59 VR23 VR41 VU06 VU07 VW01

要約

---

(57) 【要約】

本発明は、r a f 仲介病の処置におけるアリアル尿素群の使用と、そのような療法に使用するための薬剤組成物に関する。

請求の範囲

---

【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記式 I の化合物またはその薬学的に許容し得る塩： A - D - B ( I )

式 I において、D は - NH - C ( O ) - NH - であり；

A は式 - L - ( M - L<sup>1</sup> )<sub>q</sub> の炭素原子 40 までの置換分であって、ここで L は D へ直接結合した 5 もしくは 6 員の環構造であり、L<sup>1</sup> は少なくとも 5 員の置換環状基を含み、M は少なくとも 1 原子を有するブリッジ基であり、q は 1 ~ 3 の整数であり、そして L および L<sup>1</sup> の環構造は窒素、酸素およびイオウよりなる群の 0 ~ 4 員を含有し；

B は置換もしくは未置換の三環までのアリールか、または窒素、酸素およびイオウよりなる群の 0 ~ 4 員を含有する D へ直結した少なくとも 6 員環構造を有する炭素原子 30 までのヘテロアリール基であり；

ここで L<sup>1</sup> は - SO<sub>2</sub> R<sub>x</sub> , - C ( O ) R<sub>x</sub> および - C ( NR<sub>y</sub> ) R<sub>z</sub> よりなる群から選ばれた少なくとも一つの置換基によって置換されており；

R<sub>y</sub> は水素か、または任意に N , S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にベルハ口までハ口ゲン置換された炭素原子 24 までの炭素系基であり；

R<sub>z</sub> は水素か、または任意にハ口ゲン、ヒドロキシ、および任意に N , S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にベルハ口までハ口ゲンで置換された炭素原子 24 までの炭素系置換基で置換された任意に N , S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 30 までの炭素系基であり；

R<sub>x</sub> は R<sub>z</sub> であるか、または NR<sub>a</sub> R<sub>b</sub> であり、ここで R<sub>a</sub> および R<sub>b</sub> は、 a ) 独立に、水素か、または任意にハ口ゲン、ヒドロキシ、および任意に N , S , O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハ口ゲンまたは - OS i ( R<sub>f</sub> )<sub>3</sub> で置換された炭素原子 24 までの炭素系置換基で置換された任意に N , S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 30 までの炭素系基であり、ここで R<sub>f</sub> は水素か、または任意にハ口ゲン、ヒドロキシおよび任意に N , S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハ口ゲンで置換された炭素原子 24 までの炭素系置換基で置換された任意に N , S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 24 までの炭素系基であり、あるいは b ) R<sub>a</sub> および R<sub>b</sub> は一所で N , S および O から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 の 5 ないし 7 員複素環を形成するか、またはハ口ゲン、ヒドロキシもしくは任意に N , S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハ口ゲンで置換された炭素原子 24 までの炭素系置換基で置換された N , S および O から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 の置換 5 ないし 7 員複素環を形成し、あるいは c ) R<sub>a</sub> および R<sub>b</sub> の一つは少なくとも 5 員の環状構造を形成するように基 L へ結合した - C ( O ) - , C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> 2 価アルキレンまたは置換 C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> 2 価アルキレンであって、置換 C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> 2 価アルキレンの置換基はハ口ゲン、ヒドロキシおよび任意に N , S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハ口ゲンで置換された炭素原子 24 までの炭素系置換基からなる群から選ばれ；

Bが置換されている場合、Lが置換されているかまたは $L^1$ が追加的に置換されており、その置換基はペルハ口までのハ口ゲンおよび $W_n$  ( $n$ は $1 \sim 0$ )よりなる群から選ばれ、この場合めいめいのWは独立に $-CN$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-C(O)NR^7R^7$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-NR^7R^7$ ,  $-NR^7C(O)OR^7$ ,  $-NR^7C(O)R^7$ ,  $-Q-Ar$ , および任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして $-CN$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-C(O)NR^7R^7$ ,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-NR^7R^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^7C(O)R^7$ ,  $-NR^7C(O)OR^7$  およびペルハ口までのハ口ゲンよりなる群から選ばれた1以上の置換基で任意に置換された炭素原子24までの炭素系基よりなる群から独立に選ばれ、ここで各 $R^7$ はHまたは任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハ口ゲンで置換された炭素原子24までの炭素系基から独立に選ばれ、ここでQは $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-(CH_2)_m-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-CH(OH)-$ ,  $-(CH_2)_mO-$ ,  $-(CH_2)_mS-$ ,  $-(CH_2)_mN(R^7)-$ ,  $-O(CH_2)_m-$ ,  $CHX^a-$ ,  $CX^a_2-$ ,  $-S(CH_2)_m-$ , または $-N(R^7)(CH_2)_m-$ であり、( $m$ は $1 \sim 3$ および $X^a$ はハ口ゲンである); そしてArは窒素、酸素およびイオウよりなる群から選ばれたヘテロ原子0~2を含有し、そして任意にペルハ口までハ口ゲンで置換され、そして任意に $Z_{n1}$ によって置換された5もしくは6員芳香族構造であって、ここで $n1$ は0ないし3であり、各Zは $-CN$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-C(O)NR^7R^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^7$ ,  $-NR^7R^7$ ,  $-NR^7C(O)OR^7$ ,  $-NR^7C(O)R^7$  および任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意に $-CN$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-C(O)NR^7R^7$ ,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^7R^7$ ,  $-NR^7C(O)R^7$  および $-NR^7C(O)OR^7$ よりなる群から選ばれた1以上の置換基で置換された炭素原子24までの炭素系基よりなる群から独立に選ばれ、 $R^7$ は上記定義のとおりである。

#### 【請求項2】

請求項1の化合物であって、 $R_y$ は水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、ヘテロ原子0~3を有する $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{1-10}$ アルケノイル、 $C_{6-12}$ アリール、N, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3を有する $C_{3-12}$ ヘテロアリール、 $C_{7-24}$ アラルキル、 $C_{7-24}$ アルカリール、置換 $C_{1-10}$ アルキル、置換 $C_{1-10}$ アルコキシ、N, SおよびOから選ばれたヘテロ原子0~3を有する $C_{3-10}$ シクロアルキル、置換 $C_{6-14}$ アリール、N, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3を有する置換 $C_{3-12}$ ヘテロアリ

ール、置換 $C_{7-24}$ アルカリール、または $C_{7-24}$ 置換アラルキルであり、 $R_y$ が置換されている場合それはベルハ口までハ口ゲンで置換されており；

$R_z$ は、水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、N、SおよびOから選ばれたヘテロ原子0～3を有するシクロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{1-10}$ アルケノイル、 $C_{6-12}$ アリール、N、SおよびOから選ばれたヘテロ原子1～3を有する $C_{3-12}$ ヘテロアリール、 $C_{7-24}$ アラルキル、 $C_{7-24}$ アルカリール、置換 $C_{1-10}$ アルキル、置換 $C_{1-10}$ アルコキシ、置換 $C_{6-14}$ アリール、N、SおよびOから選ばれたヘテロ原子0～3を有する置換 $C_{3-10}$ シクロアルキル、S、NおよびOから選ばれたヘテロ原子1～3を有する置換 $C_{3-12}$ ヘテロアリール、置換 $C_{7-24}$ アルカリール、または置換 $C_{7-24}$ アラルキルであり、 $R_z$ が置換されている場合それはベルハ口までのハ口ゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-10}$ アルキル、O、SおよびNから選ばれたヘテロ原子0～3を有する $C_{3-12}$ シクロアルキル、N、SおよびOから選ばれたヘテロ原子1～3を有するヘテロアリール、 $C_{1-10}$ アルコキシ、置換 $C_{6-14}$ アリール、ベルハ口アルキルまでの $C_{1-10}$ ハ口置換アルキル、ベルハ口アリールまでの $C_{6-12}$ ハ口置換アリール、N、SおよびOから選ばれたヘテロ原子0～3を有するベルハ口シクロアルキルまでの $C_{3-12}$ ハ口置換シクロアルキル、O、NおよびSから選ばれたヘテロ原子1～3を有するベルハ口ヘテロアリールまでの $C_{3-12}$ ハ口置換ヘテロアリール、ベルハ口アラルキルまでのハ口置換 $C_{7-24}$ アラルキル、ベルハ口アルカリールまでのハ口置換 $C_{7-24}$ アルカリール、および $-C(O)R_g$ によって置換されており；

$R_a$ および $R_b$ は、a)独立に水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{6-12}$ アリール、O、NおよびSから選ばれたヘテロ原子1～3を有する $C_{3-12}$ ヘテロアリール、N、SおよびOから選ばれたヘテロ原子0～3を有する $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{7-24}$ アラルキル、 $C_{7-24}$ アルカリール、置換 $C_{1-10}$ アルキル、置換 $C_{1-10}$ アルコキシ、N、SおよびOから選ばれたヘテロ原子0～3を有する置換 $C_{3-10}$ シクロアルキル、置換 $C_{6-12}$ アリール、N、SおよびOから選ばれたヘテロ原子1～3を有する置換 $C_{3-12}$ ヘテロアリール、置換 $C_{7-24}$ アラルキル、置換 $C_{7-24}$ アルカリールであって、 $R_a$ および $R_b$ が置換された基である場合はそれらはベルハ口までのハ口ゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-10}$ アルキル、O、SおよびNから選ばれたヘテロ原子0～3を有する $C_{3-12}$ シクロアルキル、N、SおよびOから選ばれたヘテロ原子1～3を有する $C_{3-12}$ ヘテロアリール、 $C_{1-10}$ アルコキシ、 $C_{6-12}$ アリール、ベルハ口アルキルまでの $C_{1-6}$ ハ口置換アルキル、ベルハ口アリールまでの $C_{6-12}$ ハ口置換アリール、ベルハ口シクロアルキルまでのN、SおよびOから選ばれたヘテロ原子0～3を有する $C_{3-12}$ ハ口置換シクロアルキル、

ペルハロヘテロアリールまでのN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3を有するC<sub>3-12</sub>ハロ置換ヘテロアリール、ペルハロアラルキルまでのハロ置換C<sub>7-24</sub>アラルキル、ペルハロアルカリールまでのハロ置換C<sub>7-24</sub>アルカリール、および-C(O)R<sub>g</sub>か、または-O Si(R<sub>f</sub>)<sub>3</sub>によって置換されており、ここでR<sub>f</sub>は水素、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>アルコキシ、O, SおよびNから選ばれたヘテロ原子0~3を有するC<sub>3-10</sub>シクロアルキル、C<sub>6-12</sub>アリール、O, SおよびNから選ばれたヘテロ原子1~3を有するC<sub>3-12</sub>ヘテロアリール、C<sub>7-24</sub>アラルキル、置換C<sub>1-10</sub>アルキル、置換C<sub>1-10</sub>アルコキシ、O, SおよびNから選ばれたヘテロ原子0~3を有する置換C<sub>3-12</sub>ヘテロアリール、置換C<sub>6-12</sub>アリール、および置換C<sub>7-24</sub>アルカリールであり、R<sub>f</sub>が置換されている基である場合はそれはペルハロまでのハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1-10</sub>アルキル、O, SおよびNから選ばれたヘテロ原子0~3を有するC<sub>3-12</sub>シクロアルキル、O, SおよびNから選ばれたヘテロ原子1~3を有するC<sub>3-12</sub>ヘテロアリール、C<sub>1-10</sub>アルコキシ、C<sub>6-12</sub>アリール、C<sub>7-24</sub>アルカリール、C<sub>7-24</sub>アラルキル、ペルハロアルキルまでのC<sub>1-6</sub>ハロ置換アルキル、ペルハロアリールまでのC<sub>6-12</sub>ハロ置換アリール、ペルハロシクロアルキルまでのN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子0~3を有するC<sub>3-12</sub>ハロ置換シクロアルキル、ペルハロヘテロアリールまでのN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3を有するC<sub>3-12</sub>ハロ置換ヘテロアリール、ペルハロアラルキルまでのハロ置換C<sub>7-24</sub>アラルキル、ペルハロアルカリールまでのハロ置換C<sub>7-24</sub>アルカリールおよび-C(O)R<sub>g</sub>で置換されており；またはb) R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>は一所でN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3を有する5ないし7員複素環構造を形成するか、またはペルハロまでのハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1-10</sub>アルキル、O, SおよびNから選ばれたヘテロ原子0~3を有するC<sub>3-12</sub>シクロアルキル、N, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3を有するC<sub>3-12</sub>ヘテロアリール、C<sub>1-10</sub>アルコキシ、C<sub>6-12</sub>アリール、C<sub>7-24</sub>アルカリール、C<sub>7-24</sub>アラルキル、ペルハロアルキルまでのハロ置換C<sub>1-6</sub>アルキル、ペルハロアリールまでのハロ置換C<sub>6-12</sub>アリール、ペルハロシクロアルキルまでのN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子0~3を有するC<sub>3-12</sub>シクロアルキル、ペルハロヘテロアリールまでのN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3を有するハロ置換C<sub>3-12</sub>ヘテロアリール、ペルハロアラルキルまでのハロ置換C<sub>7-24</sub>アラルキル、ペルハロアルカリールまでのハロ置換C<sub>7-24</sub>アルカリールおよび-C(O)R<sub>g</sub>よりなる群から選ばれた置換基を有するN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子1~3を有する置換5ないし7員複素環構造を形成し、またはc) R<sub>a</sub>またはR<sub>b</sub>の一つは少なくとも5員の環状構造を形成するように基Lへ結合したC<sub>1-5</sub>2価アルキレン基かまたはC<sub>1-5</sub>2価アル

キレン基であって、置換 $C_{1-5}$  2価アルキレン基の置換基はハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-10}$ アルキル、O、SおよびNから選ばれたヘテロ原子0～3を有する $C_{3-12}$ シクロアルキル、N、SおよびOから選ばれたヘテロ原子1～3を有する $C_{3-12}$ ヘテロアリール、 $C_{1-10}$ アルコキシ、 $C_{6-12}$ アリール、 $C_{7-24}$ アルカリール、 $C_{7-24}$ アラルキル、ペルハロアルキルまでの $C_{1-6}$ ハロ置換アルキル、ペルハロアリールまでの $C_{6-12}$ ハロ置換アリール、ペルハロシクロアルキルまでのN、SおよびOから選ばれたヘテロ原子0～3を有する $C_{3-12}$ ハロ置換シクロアルキル、ペルハロヘテロアリールまでのN、SおよびOから選ばれたヘテロ原子1～3を有する $C_{3-12}$ ハロ置換ヘテロアリール、ペルハロアラルキルまでのハロ置換 $C_{7-24}$ アラルキル、ペルハロアルカリールまでのハロ置換 $C_{7-24}$ アルカリールおよび $C(O)R_g$ よりなる群から選ばれ；

$R_g$ は $C_{1-10}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-CO_2R_d$ 、 $-OR_d$ 、 $-SR_d$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R_e$ 、 $-NR_dR_e$ 、 $-NR_dC(O)OR_e$ 、 $-NR_dC(O)OR_e$ および $-NR_dC(O)R_e$ であって、 $R_d$ および $R_e$ は独立に水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、O、NおよびSから選ばれたヘテロ原子0～3を有する $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{6-12}$ アリール、O、NおよびSから選ばれたヘテロ原子1～3を有する $C_{3-12}$ ヘテロアリール、 $C_{7-24}$ アラルキル、 $C_{7-24}$ アルカリール、ペルハロ置換までの $C_{1-10}$ アルキル、O、NおよびSから選ばれたヘテロ原子0～3を有するペルハロ置換までの $C_{3-10}$ シクロアルキル、ペルハロ置換までの $C_{6-14}$ アリール、O、NおよびSから選ばれたヘテロ原子1～3を有するペルハロ置換までの $C_{3-12}$ ヘテロアリール、ペルハロ置換アルカリールまでのハロ置換 $C_{7-24}$ アルカリールおよびペルハロ置換までの $C_{7-24}$ アラルキルよりなる群から選ばれ；

Wは独立に $-CN$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)R^7R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7R^7$ 、 $-NR^7C(O)OR^7$ 、 $-NR^7C(O)R^7$ 、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{1-10}$ アルケノイル、O、SおよびNから選ばれたヘテロ原子0～3を有する $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{7-24}$ アルカリール、O、SおよびNから選ばれたヘテロ原子1～3を有する $C_{3-12}$ ヘテロアリール、O、NおよびSから選ばれたヘテロ原子1～3を有する $C_{4-23}$ アルキルヘテロアリール、置換 $C_{1-10}$ アルキル、置換 $C_{1-10}$ アルコキシ、置換 $C_{2-10}$ アルケニル、置換 $C_{1-10}$ アルケノイル、O、NおよびSから選ばれたヘテロ原子0～3を有する置換 $C_{3-10}$ シクロアルキル、置換 $C_{6-12}$ アリール、O、NおよびSから選ばれたヘテロ原子1～3を有する置換 $C_{3-12}$ ヘテロアリール、置換 $C_{7-24}$ アラルキル、置換 $C_{7-24}$ アルカリール、O、NおよびSから選ばれたヘテロ原子1～3を有する置換 $C_{4-23}$ アルキルヘテロアリールおよび $-QAr$ よりな

る群から選ばれ；

$R^7$  は独立に H,  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{1-10}$  アルケノイル、O, N および S から選ばれたヘテロ原子 0 ~ 3 を有する  $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{6-14}$  アリール、O, N および S から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する  $C_{3-13}$  ヘテロアリール、 $C_{7-14}$  アルカリール、 $C_{7-24}$  アラルキル、O, N および S から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する  $C_{4-23}$  アルキルヘテロアリール、ペルハ口置換までの  $C_{1-10}$  アルキル、O, N および S から選ばれたヘテロ原子 0 ~ 3 を有するペルハ口置換までの  $C_{3-10}$  シクロアルキル、O, N および S から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有するペルハ口置換までの  $C_{3-13}$  ヘテロアリール、ペルハ口置換までの  $C_{6-14}$  アリール、ペルハ口置換までの  $C_{7-24}$  アラルキル、ペルハ口置換までの  $C_{7-24}$  アルカリールおよびペルハ口置換までの  $C_{4-23}$  アルキルヘテロアリールよりなる群から選ばれ；

各 Z は独立に -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>,  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{1-10}$  アルケノイル、O, N および S から選ばれたヘテロ原子 0 ~ 3 を有する  $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{6-14}$  アリール、O, N および S から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する  $C_{3-13}$  ヘテロアリール、 $C_{7-24}$  アルカリール、 $C_{7-24}$  アラルキル、O, N および S から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する  $C_{4-23}$  アルキルヘテロアリール、置換  $C_{1-10}$  アルキル、置換  $C_{1-10}$  アルコキシ、置換  $C_{2-10}$  アルケニル、置換  $C_{1-10}$  アルケノイル、O, N および S から選ばれたヘテロ原子 0 ~ 3 を有する  $C_{3-10}$  シクロアルキル、置換  $C_{6-12}$  アリール、置換  $C_{7-24}$  アルカリール、置換  $C_{7-24}$  アラルキル、O, N および S から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 を有する置換  $C_{4-23}$  アルキルヘテロアリールよりなる群から選ばれ、もし Z が置換された基である場合は一以上の置換基は -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup> および -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup> よりなる群から選ばれる、前記化合物。

### 【請求項 3】

M は -O-, -S-, -N(R<sup>7</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -C(O)-, -CH(OH)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>7</sup>)-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -CHX<sup>a</sup>-, -CX<sup>a</sup><sub>2</sub>-, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- および -N(R<sup>7</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- からなる群から選ばれた一以上のブリッジ基であり、m は 1 ~ 3, X<sup>a</sup> はハロゲン、R<sup>7</sup> 前記定義のとおりである請求項 1 の化合物。

## 【請求項 4】

Dへ直結した環状構造BおよびLはオルト位置が-OHによって置換されていない請求項1の化合物。

## 【請求項 5】

Dへ直結した環状構造BおよびLはオルト位置がイオン化し得る水素および10以下の $pK_a$ を有する基によって置換されていない請求項1の化合物。

## 【請求項 6】

式IのBは、置換または未置換の6員アリール基または6員ヘテロアリール基であり、前記ヘテロアリール基は窒素、酸素およびイオンからなる群から選ばれた1~4員を有し、ヘテロアリール基の残余は炭素である請求項1の化合物。

## 【請求項 7】

式IのBは、未置換フェニル基、未置換ピリジル基、未置換ピリミジニル基、ハロゲンおよび $W_n$  (Wおよびnは請求項1の定義に同じ)よりなる群から選ばれた置換基で置換されたフェニル基、ハロゲンおよび $W_n$  (Wおよびnは請求項1の定義に同じ)よりなる群から選ばれた置換基で置換されたピリミジニル基、またはハロゲンおよび $W_n$  (Wおよびnは請求項1の定義に同じ)よりなる群から選ばれた置換により置換されたピリジル基である請求項1の化合物。

## 【請求項 8】

式IのBは、置換フェニル基、置換ピリミジニル基または置換ピリジル基であって、これらは-CN, ハロゲン、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、-OH, ペルハロまで置換された $C_{1-10}$ アルキル、ペルハロまで置換された $C_{1-10}$ アルコキシ、およびペルハロまでハロゲンで置換されたフェニル基よりなる一以上の置換基によって1~3回置換されている請求項1の化合物。

## 【請求項 9】

Dへ直結した6員環構造Lは、置換もしくは未置換の6員環アリールまたは置換もしくは未置換の6員環ヘテロアリールであって、前記ヘテロアリールは窒素、酸素およびイオウから選ばれたヘテロ原子1~4員と残余の炭素原子を有し、置換はハロゲンおよび $W_n$  (Wおよびnは請求項1の定義に同じ)からなる群から選ばれた一以上の置換基である請求項1の化合物。

## 【請求項 10】

Dへ直結した6員環構造Lは、置換フェニル、未置換フェニル、置換ピリミジニル、未置換ピリミジニル、置換ピリジルまたは未置換ピリジルである請求項8の化合物。

## 【請求項 11】

前記置換環状基 $L^1$ は5または6員環のアリール基またはヘテロアリール基を含み、前記ヘテロアリール基は窒素、酸素およびイオウからなるヘテロ原子の群から選ばれた1ないし4員を含んでいる請求項1の化合物。

## 【請求項 12】

前記置換環状基 $L^1$ はフェニル、ピリジニルまたはピリミジニルである請求項1の化合



物。

【請求項 13】

前記置換環状基  $L^1$  はフェニル、ピリジニルまたはピリミジニルである請求項 3 の化合物。

【請求項 14】

前記置換環状基  $L^1$  はフェニル、ピリジニルまたはピリミジニルである請求項 6 の化合物。

【請求項 15】

前記置換環状基  $L^1$  はフェニル、ピリジニルまたはピリミジニルである請求項 8 の化合物。

【請求項 16】

前記置換環状基  $L^1$  はフェニル、ピリジニルまたはピリミジニルである請求項 9 の化合物。

【請求項 17】

前記置換環状基  $L^1$  はフェニル、ピリジニルまたはピリミジニルである請求項 10 の化合物。

【請求項 18】

M は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-(CH_2)_mO-$ 、 $-(CH_2)_mS-$ 、 $-(CH_2)_mN(R^7)-$ 、 $-O(CH_2)_m-$ 、 $-CHX^a-$ 、 $-CX^a_2-$ 、 $-S(CH_2)_m-$  および  $-N(R^7)(CH_2)_m-$  からなる群から選ばれた一以上のブリッジ基であり、ここで  $m$  は 1 ~ 3、 $X^a$  はハロゲン、 $R^7$  は水素または任意に N、S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハロまでハロゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系基である請求項 14 の化合物。

【請求項 19】

M は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-(CH_2)_mO-$ 、 $-(CH_2)_mS-$ 、 $-(CH_2)_mN(R^7)-$ 、 $-O(CH_2)_m-$ 、 $-CHX^a-$ 、 $-CX^a_2-$ 、 $-S(CH_2)_m-$  および  $-N(R^7)(CH_2)_m-$  からなる群から選ばれた一以上のブリッジ基であり、ここで  $m$  は 1 ~ 3、 $X^a$  はハロゲン、 $R^7$  は水素または任意に N、S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハロまでハロゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系基である請求項 15 の化合物。

【請求項 20】

M は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH(O$

H) - , - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O - , - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S - , - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>7</sup>) - , - O(C H<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - , - CHX<sup>a</sup> - , - CX<sup>a</sup><sub>2</sub> - , - S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - および - N(R<sup>7</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - からなる群から選ばれた一以上のブリッジ基であり、ここでmは1～3、X<sup>a</sup>はハロゲン、R<sup>7</sup>は水素または任意にN、SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハ口までハロゲンで置換された炭素原子24までの炭素系基である請求項16の化合物。

【請求項21】

Mは、-O- , -S- , -N(R<sup>7</sup>)- , - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - , -C(O)- , -CH(O H)- , - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O - , - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S - , - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>7</sup>) - , - O(C H<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - , - CHX<sup>a</sup> - , - CX<sup>a</sup><sub>2</sub> - , - S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - および - N(R<sup>7</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - からなる群から選ばれた一以上のブリッジ基であり、ここでmは1～3、X<sup>a</sup>はハロゲン、R<sup>7</sup>は水素または任意にN、SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハ口までハロゲンで置換された炭素原子24までの炭素系基である請求項17の化合物。

【請求項22】

L<sup>1</sup>は、C<sub>1-10</sub>アルキル、ペルハ口置換までのC<sub>1-10</sub>アルキル、-CN、-OH、ハロゲン、C<sub>1-10</sub>アルコキシおよびペルハ口置換までのC<sub>1-10</sub>アルコキシよりなる群から選ばれた一以上の置換基によって付加的に1ないし3回置換されている請求項1の化合物。

【請求項23】

L<sup>1</sup>は、C<sub>1-10</sub>アルキル、ペルハ口置換までのC<sub>1-10</sub>アルキル、-CN、-OH、ハロゲン、C<sub>1-10</sub>アルコキシおよびペルハ口置換までのC<sub>1-10</sub>アルコキシよりなる群から選ばれた一以上の置換基によって付加的に1ないし3回置換されている請求項13の化合物。

【請求項24】

L<sup>1</sup>は、C<sub>1-10</sub>アルキル、ペルハ口置換までのC<sub>1-10</sub>アルキル、-CN、-OH、ハロゲン、C<sub>1-10</sub>アルコキシおよびペルハ口置換までのC<sub>1-10</sub>アルコキシよりなる群から選ばれた一以上の置換基によって付加的に1ないし3回置換されている請求項18の化合物。

【請求項25】

L<sup>1</sup>は、C<sub>1-10</sub>アルキル、ペルハ口置換までのC<sub>1-10</sub>アルキル、-CN、-OH、ハロゲン、C<sub>1-10</sub>アルコキシおよびペルハ口置換までのC<sub>1-10</sub>アルコキシよりなる群から選ばれた一以上の置換基によって付加的に1ないし3回置換されている請求項19の化合物。

【請求項26】

L<sup>1</sup>は、C<sub>1-10</sub>アルキル、ペルハ口置換までのC<sub>1-10</sub>アルキル、-CN、-OH、ハロゲン

ン、 $C_{1-10}$  アルコキシおよびハロゲン置換までの $C_{1-10}$  アルコキシよりなる群から選ばれた一以上の置換基によって付加的に 1 ないし 3 回置換されている請求項 20 の化合物。

【請求項 27】

$L^1$  は、 $C_{1-10}$  アルキル、ハロゲン置換までの $C_{1-10}$  アルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロゲン、 $C_{1-10}$  アルコキシおよびハロゲン置換までの $C_{1-10}$  アルコキシよりなる群から選ばれた一以上の置換基によって付加的に 1 ないし 3 回置換されている請求項 21 の化合物。

【請求項 28】

$L^1$  は  $-C(O)R_x$  によって置換されている請求項 1 の化合物。

【請求項 29】

$L^1$  は  $-SO_2R_x$  によって置換されている請求項 1 の化合物。

【請求項 30】

$L^1$  は  $-C(O)R_x$  のみによって置換されている請求項 1 の化合物。

【請求項 31】

$L^1$  は  $-SO_2R_x$  のみによって置換されている請求項 1 の化合物。

【請求項 32】

$L^1$  は  $-C(O)R_x$  または  $-SO_2R_x$  によって置換され、ここで  $R_x$  は  $NR_aR_b$  である請求項 1 の化合物。

【請求項 33】

$L^1$  は  $-C(O)R_x$  または  $-SO_2R_x$  によって置換され、ここに  $R_x$  は  $NR_aR_b$  であり、 $R_a$  と  $R_b$  は、a) 独立に水素か、任意にハロゲン、ヒドロキシおよび任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそしてハロゲンまたは  $-OSi(R_f)_3$  で置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基で置換された任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 30 までの炭素系基であり、ここで  $R_f$  は水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシおよび任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基で置換された N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素数 2 4 までの炭素系基であり；または b)  $R_a$  および  $R_b$  は一所で N, S および O から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 の 5 ~ 7 員複素環構造か、またはハロゲン、ヒドロキシもしくは任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基で置換された N, S および O から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 の 5 ~ 7 員複素環構造であり、または c)  $R_a$  または  $R_b$  の一つは少なくとも 5 員の環構造を形成するように、基  $L$  へ結合した  $-C(O)-C_{1-5}$  二価アルキレン基または置換  $C_{1-5}$  二価アルキレン基であり、ここで置換  $C_{1-5}$  二価アルキレン基の置換基はハロゲン、ヒドロキシ、および任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンによって置換され

た炭素原子 2 3 までの炭素系置換基よりなる群から選ばれた請求項 1 3 の化合物。

【請求項 3 4】

$L^1$  は  $-C(O)R_x$  または  $-SO_2R_x$  によって置換され、ここに  $R_x$  は  $NR_aR_b$  であり、 $R_a$  および  $R_b$  は独立に水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシおよび任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンによって置換された炭素原子 2 4 までの炭素系基置換基によって置換された任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 3 0 までの炭素系基である請求項 1 8 の化合物。

【請求項 3 5】

$L^1$  は  $-C(O)R_x$  または  $-SO_2R_x$  によって置換され、ここに  $R_x$  は  $NR_aR_b$  であり、 $R_a$  および  $R_b$  は独立に水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシおよび任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンによって置換された炭素原子 2 4 までの炭素系基置換基によって置換された任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 3 0 までの炭素系基である請求項 1 9 の化合物。

【請求項 3 6】

$L^1$  は  $-C(O)R_x$  または  $-SO_2R_x$  によって置換され、ここに  $R_x$  は  $NR_aR_b$  であり、 $R_a$  および  $R_b$  は独立に水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシおよび任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンによって置換された炭素原子 2 4 までの炭素系基置換基によって置換された任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 3 0 までの炭素系基である請求項 2 0 の化合物。

【請求項 3 7】

$L^1$  は  $-C(O)R_x$  または  $-SO_2R_x$  によって置換され、ここに  $R_x$  は  $NR_aR_b$  であり、 $R_a$  および  $R_b$  は独立に水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシおよび任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンによって置換された炭素原子 2 4 までの炭素系基置換基によって置換された任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 3 0 までの炭素系基である請求項 2 1 の化合物。

【請求項 3 8】

下記式 I の化合物またはその薬学的に許容し得る塩： A - D - B ( I )

式 I において、D は  $-NH-C(O)-NH-$  であり；

A は式  $-L-(M-L^1)_q$  の炭素原子 4 0 までの置換分であって、ここで L は D へ直接結

合した 6 員アリール基または 6 員ヘテロアリール基であり、 $L^1$  は少なくとも 5 員の置換環状基を含み、M は少なくとも 1 原子を有するブリッジ基であり、q は 1 ~ 3 の整数である。そして L および  $L^1$  の各環状構造は窒素、酸素およびイオウよりなる群の 0 ~ 4 員を含有し；

B は置換もしくは未置換の三環までのアリール、または窒素、酸素およびイオウよりなる群の 0 ~ 4 員を含有する D へ直結した少なくとも 6 員環状構造を有する炭素原子 3 0 までのヘテロアリール基であり；

ここで  $L^1$  は  $-SO_2R_x$  ,  $-C(O)R_x$  および  $-C(NR_y)R_z$  よりなる群から選ばれた少なくとも一つの置換基によって置換されており；

$R_y$  は水素か、または任意に N , S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハ口までハ口ゲン置換された炭素原子 2 4 までの炭素系基であり；

$R_z$  は水素か、または任意にハ口ゲン、ヒドロキシ、および任意に N , S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハ口までハ口ゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基で置換された任意に N , S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 3 0 までの炭素系基であり；

$R_x$  は  $R_z$  であるか、または  $NR_aR_b$  であり、ここで  $R_a$  および  $R_b$  は、 a ) 独立に、水素か、または任意にハ口ゲン、ヒドロキシ、および任意に N , S , O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハ口ゲンまたは  $-OSi(R_f)_3$  で置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基で置換された任意に N , S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 3 0 までの炭素系基であり、ここで  $R_f$  は水素か、または任意にハ口ゲン、ヒドロキシおよび任意に N , S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハ口ゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基で置換された任意に N , S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 2 4 までの炭素系基であり、あるいは b )  $R_a$  および  $R_b$  は一所で N , S および O から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 の 5 ないし 7 員複素環を形成するか、またはハ口ゲン、ヒドロキシもしくは任意に N , S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハ口ゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基で置換された N , S および O から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 の置換 5 ないし 7 員複素環を形成し、あるいは c )  $R_a$  および  $R_b$  の一つは少なくとも 5 員の環状構造を形成するように基  $L$  へ結合した  $-C(O)-$  ,  $C_1 - C_5$  2 価アルキレンまたは置換  $C_1 - C_5$  2 価アルキレンであって、置換  $C_1 - C_5$  2 価アルキレンの置換基はハ口ゲン、ヒドロキシおよび任意に N , S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハ口ゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基からなる群から選ばれ；

B が置換されている場合、L が置換されているかまたは  $L^1$  が追加的に置換されており、その置換基はペルハ口までのハ口ゲンおよび  $W_n$  ( n は 1 ~ 3 ) よりなる群から選ばれ、この場合めいめいの W は独立に  $-CN$  ,  $-CO_2R^7$  ,  $-C(O)NR^7R^7$  ,  $-C(O)R^7$  ,  $-NO_2$  ,  $-OR^7$  ,  $-SR^7$  ,  $-NR^7R^7$  ,  $-NR^7C(O)OR^7$  ,  $-NR^7C(O)R^7$  ,  $-Q - Ar$  , および任意に N , S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして  $-CN$  ,  $-CO_2R^7$  ,  $-C(O)R^7$  ,  $-C(O)NR^7R^7$  ,  $-OR^7$  ,  $-SR^7$  ,  $-NR^7R^7$  ,  $-NO_2$  ,  $-NR^7C(O)R^7$  ,  $-NR^7C(O)OR^7$  およびペルハ口までのハ口ゲンよりなる群から選ばれた 1 以上の置換基で任意に置換された炭素原子 2 4

までの炭素系基よりなる群から独立に選ばれ、ここで各 $R^7$ はHまたは任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子24までの炭素系基から独立に選ばれ、ここでQは $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-(CH_2)_m-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-CH(OH)-$ ,  $-(CH_2)_mO-$ ,  $-(CH_2)_mS-$ ,  $-(CH_2)_mN(R^7)-$ ,  $-O(CH_2)_m-$ ,  $CHX^a-$ ,  $CX^a_2-$ ,  $-S(CH_2)_m-$ , または $-N(R^7)(CH_2)_m-$ であり、(mは1~3および $X^a$ はハロゲンである); そしてArは窒素、酸素およびイオウよりなる群から選ばれたヘテロ原子0~2を含有し、そして任意にペルハロまでハロゲンで置換され、そして任意に $Z_{n1}$ によって置換された5もしくは6員芳香族構造であって、ここで $n1$ は0ないし3であり、各Zは $-CN$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-C(O)NR^7R^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^7$ ,  $-NR^7R^7$ ,  $-NR^7C(O)OR^7$ ,  $-NR^7C(O)R^7$ および任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意に $-CN$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-C(O)NR^7R^7$ ,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^7R^7$ ,  $-NR^7C(O)R^7$ および $-NR^7C(O)OR^7$ よりなる群から選ばれた1以上の置換基で置換された炭素原子24までの炭素系基よりなる群から独立に選ばれ、 $R^7$ は上記定義のとおりであり、ここでMは $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-(CH_2)_m-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-CH(OH)-$ ,  $-(CH_2)_mO-$ ,  $-(CH_2)_mS-$ ,  $-(CH_2)_mN(R^7)-$ ,  $-O(CH_2)_m-$ ,  $-CHX^a-$ ,  $CX^a_2-$ ,  $-S(CH_2)_m-$ および $-N(R^7)(CH_2)_m-$ よりなる群から選ばれた1以上のブリッジ基であり、ここで $m=1\sim3$ ,  $X^a$ はハロゲンである。

### 【請求項39】

下記式Iの化合物またはその薬学的に許容し得る塩: A-D-B(I)

式Iにおいて、Dは $-NH-C(O)-NH-$ であり;

Aは式 $-L-(M-L^1)_q$ の炭素数40までの置換分であって、ここでLはDへ直接結合した置換もしくは未置換のフェニル基またはペリトニアル基であり、 $L^1$ は置換フェニル、プリトニル、またはピリジニルを含み、Mは少なくとも1原子を有するブリッジ基であり、qは1~3の整数であり;

BはDへ直結した置換もしくは未置換のフェニルまたはピリジニル基であり;

ここで $L^1$ は $-SO_2R_x$ ,  $-C(O)R_x$ および $-C(NR_y)R_z$ よりなる群から選ばれた少なくとも一つの置換基によって置換されており;

$R_y$ は水素か、または任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハロまでハロゲン置換された炭素原子24までの炭素系基であり;

$R_z$  は水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシ、および任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハロまでハロゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基で置換された任意に N, S および O から選ばれた炭素原子 3 0 までの炭素系基であり;

$R_x$  は  $R_z$  であるか、または  $NR_aR_b$  であり、ここで  $R_a$  および  $R_b$  は、a) 独立に、水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシ、および任意に N, S, O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンまたは  $-OSi(R_f)_3$  で置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基で置換された任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 3 0 までの炭素系基であり、ここで  $R_f$  は水素か、または任意にハロゲン、ヒドロキシおよび任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基で置換された任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 2 4 までの炭素系基であり、あるいは b)  $R_a$  および  $R_b$  は一所で N, S および O から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 の 5 ないし 7 員複素環を形成するか、またはハロゲン、ヒドロキシもしくは任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基で置換された N, S および O から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 の置換 5 ないし 7 員複素環を形成し、あるいは c)  $R_a$  および  $R_b$  の一つは少なくとも 5 員の環状構造を形成するように基 L へ結合した  $-C(O)-$ ,  $C_1 - C_5$  2 価アルキレンまたは置換  $C_1 - C_5$  2 価アルキレンであって、置換  $C_1 - C_5$  2 価アルキレンの置換基はハロゲン、ヒドロキシおよび任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基からなる群から選ばれ;

B が置換されている場合、L が置換されているかまたは  $L^1$  が追加的に置換されており、その置換基はペルハロまでのハロゲンおよび  $W_n$  ( $n$  は 1 ~ 0) よりなる群から選ばれ、この場合めいめいの W は独立に  $-CN$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-C(O)NR^7R^7$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-NR^7R^7$ ,  $-NR^7C(O)OR^7$ ,  $-NR^7C(O)R^7$ ,  $-Q-Ar$ , および任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして  $-CN$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-C(O)NR^7R^7$ ,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-NR^7R^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^7C(O)R^7$ ,  $-NR^7C(O)OR^7$  およびペルハロまでのハロゲンよりなる群から選ばれた 1 以上の置換基で任意に置換された炭素原子 2 4 までの炭素系基よりなる群から独立に選ばれ、ここで各  $R^7$  は H または任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系基から独立に選ばれ、ここで Q は  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-(CH_2)_m-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-CH(OH)-$ ,  $-(CH_2)_mO-$ ,  $-(CH_2)_mS-$ ,

- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>7</sup>)-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, CHX<sup>a</sup>-, -CX<sup>a</sup><sub>2</sub>-, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, または -N(R<sup>7</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-であり、(mは1~3およびX<sup>a</sup>はハロゲンである);そしてArは窒素、酸素およびイオウよりなる群から選ばれたヘテロ原子0~2を含有し、そして任意にペルハロまでハロゲンで置換され、そして任意にZ<sub>n1</sub>によって置換された5もしくは6員芳香族構造であって、ここでn1は0ないし3であり、各Zは-CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>および任意にN, SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意に-CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>および-NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>よりなる群から選ばれた1以上の置換基で置換された炭素原子24までの炭素系基よりなる群から独立に選ばれ、R<sup>7</sup>は上記定義のとおりであり;ここでMは-O-, -S-, -N(R<sup>7</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -C(O)-, -CH(OH)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>7</sup>)-, -O(CH<sub>2</sub>)-, -CHX<sup>a</sup>-, CX<sup>a</sup>-, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-および-N(R<sup>7</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-よりなる群から選ばれた1以上のブリッジ基であり、ここでm=1~3, X<sup>a</sup>はハロゲンである。

#### 【請求項40】

Dへ直結する環構造BおよびLはそのオルト位置が-OHによって置換されていない請求項38の化合物。

#### 【請求項41】

Dへ直結する環構造BおよびLはそのオルト位置がイオン化可能な水素および10以下のpK<sub>a</sub>を有する基によって置換されていない請求項38の化合物。

#### 【請求項42】

Dへ直結する環構造BおよびLはそのオルト位置が-OHによって置換されていない請求項39の化合物。

#### 【請求項43】

Dへ直結する環構造BおよびLはそのオルト位置がイオン化可能な水素および10以下のpK<sub>a</sub>を有する基によって置換されていない請求項39の化合物。

#### 【請求項44】

BおよびLのための置換基およびL<sup>1</sup>のための追加的置換基は、C<sub>1-10</sub>アルキル、ペルハロまでの置換C<sub>1-10</sub>アルキル、CN, OH、ハロゲン、C<sub>1-10</sub>アルコキシおよびペルハロまでの置換C<sub>1-10</sub>アルコキシよりなる群から選ばれる請求項38の化合物。

#### 【請求項45】



BおよびLのための置換基および $L^1$ のための追加的置換基は、 $C_{1-10}$ アルキル、ベルハ口までの置換 $C_{1-10}$ アルキル、CN、OH、ハロゲン、 $C_{1-10}$ アルコキシおよびベルハ口までの置換 $C_{1-10}$ アルコキシよりなる群から選ばれる請求項39の化合物。

【請求項46】

$L^1$ は $C(O)R_x$ または $SO_2R_x$ によって置換されている請求項38の化合物。

【請求項47】

$L^1$ は $C(O)R_x$ または $SO_2R_x$ によって置換されている請求項39の化合物。

【請求項48】

$R_x$ は $NR_aR_b$ であり、そして $R_a$ および $R_b$ は独立に水素か、またはハロゲン、ヒドロキシ、および任意にN、SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子24までの炭素系置換基によって置換された任意にN、SおよびOから選ばれた炭素原子30までの炭素系基である請求項46の化合物。

【請求項49】

$R_x$ は $NR_aR_b$ であり、そして $R_a$ および $R_b$ は独立に水素か、またはハロゲン、ヒドロキシ、および任意にN、SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハロゲンで置換された炭素原子24までの炭素系置換基によって置換された任意にN、SおよびOから選ばれた炭素原子30までの炭素系基である請求項47の化合物。

【請求項50】

a) 塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸(トシル酸)、1-ナフタレンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、フェニル酢酸、およびマンデル酸からなる群から選ばれた無機酸および有機酸の塩基塩、およびb) アルカリカチオン、アルカリ土類カチオン、アンモニウムカチオン、脂肪族置換アンモニウムカチオンおよび芳香族置換アンモニウムカチオンよりなる群から選ばれた無機および有機塩基の酸塩、よりなる群から選ばれた式Iの化合物の薬学的に許容し得る塩である請求項1の化合物。

【請求項51】

a) 塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸(トシル酸)、1-ナフタレンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、フェニル酢酸、およびマンデル酸からなる群から選ばれた無機酸および有機酸の塩基塩、およびb) アルカリカチオン、アルカリ土類カチオン、アンモニウムカチオン、脂肪族置換アンモニウムカチオンおよび芳香族置換アンモニウムカチオンよりなる群から選ばれた無機および有機塩基の酸塩、よりなる群から選ばれた式Iの化合物の薬学的に許容し得る塩である請求項2の化合物。

**【請求項 5 2】**

a) 塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸 ( トシル酸 )、1 - ナフタレンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、フェニル酢酸、およびマンデル酸からなる群から選ばれた無機酸および有機酸の塩基塩、および b) アルカリカチオン、アルカリ土類カチオン、アンモニウムカチオン、脂肪族置換アンモニウムカチオンおよび芳香族置換アンモニウムカチオンよりなる群から選ばれた無機および有機塩基の酸塩、よりなる群から選ばれた式 I の化合物の薬学的に許容し得る塩である請求項 3 3 の化合物。

**【請求項 5 3】**

a) 塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸 ( トシル酸 )、1 - ナフタレンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、フェニル酢酸、およびマンデル酸からなる群から選ばれた無機酸および有機酸の塩基塩、および b) アルカリカチオン、アルカリ土類カチオン、アンモニウムカチオン、脂肪族置換アンモニウムカチオンおよび芳香族置換アンモニウムカチオンよりなる群から選ばれた無機および有機塩基の酸塩、よりなる群から選ばれた式 I の化合物の薬学的に許容し得る塩である請求項 3 8 の化合物。

**【請求項 5 4】**

a) 塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸 ( トシル酸 )、1 - ナフタレンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、フェニル酢酸、およびマンデル酸からなる群から選ばれた無機酸および有機酸の塩基塩、および b) アルカリカチオン、アルカリ土類カチオン、アンモニウムカチオン、脂肪族置換アンモニウムカチオンおよび芳香族置換アンモニウムカチオンよりなる群から選ばれた無機および有機塩基の酸塩、よりなる群から選ばれた式 I の化合物の薬学的に許容し得る塩である請求項 3 9 の化合物。

**【請求項 5 5】**

請求項 1 の化合物または式 I の化合物の薬学的に許容し得る塩と、そして生理学的に許容し得る担体を含む薬剤組成物。

**【請求項 5 6】**

式 I に一致する請求項 2 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩と、そして生理学的に許容し得る担体を含む薬剤組成物。

**【請求項 5 7】**

式 I に一致する請求項 3 3 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩と、そして生理学的に許容し得る担体を含む薬剤組成物。

**【請求項 5 8】**

式 I に一致する請求項 38 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩と、そして生理学的に許容し得る担体を含む薬剤組成物。

【請求項 59】

式 I に一致する請求項 39 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩と、そして生理学的に許容し得る担体を含む薬剤組成物。

【請求項 60】

表 1 の 3 - t - ブチルフェニル尿素、表 2 の 5 - t - ブチル - 2 - メトキシフェニル尿素、表 3 の 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニル尿素、表 4 の 3 - (トリフルオロメチル) - 4 - クロロフェニル尿素、表 5 の 3 - (トリフルオロメチル) - 4 - ブロモフェニル尿素、表 6 の 5 - (トリフルオロメチル) - 4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル尿素、および表 7 の尿素 101 ないし 103 よりなる群から選ばれた化合物。

【請求項 61】

3 - t - ブチルフェニル尿素類：N - (3 - t - ブチルフェニル) - N' - (4 - (3 - (N - メチルカルバモイル) フェノキシ) フェニル) 尿素、および N - (3 - t - ブチルフェニル) - N' - (4 - (4 - アセチルフェノキシ) フェニル) 尿素；

5 - t - ブチル - 2 - メトキシフェニル尿素類：N - (5 - t - ブチル - 2 - メトキシフェニル) - N' - (4 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イルオキシ) フェニル) 尿素、N - (5 - t - ブチル - 2 - メトキシフェニル) - N' - (4 - (1 - オキソイソインドリン - 5 - イルオキシ) フェニル) 尿素、N - (5 - t - ブチル - 2 - メトキシフェニル) - N' - (4 - (4 - メトキシ - 3 - (N - メチルカルバモイル) フェノキシ) フェニル) 尿素、および N - (5 - t - ブチル - 2 - メトキシフェニル) - N' - (4 - (3 - N - メチルカルバモイル) フェノキシ) フェニル) 尿素；

2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル尿素類：N - (2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (3 - (2 - カルバモイル - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、N - (2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (3 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、N - (2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (2 - カルバモイル - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、N - (2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、N - (2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルチオ) フェニル) 尿素、N - (2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (2 - クロロ - 4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、および N - (2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (3' - クロロ - 4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素；

4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル尿素類：N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (3 - (2 - カルバモイル - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (3 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (2 - カルバモイル - 4

-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素；

4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)フェニル尿素類：N-(4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(3-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、N-(4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、N-(4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(3-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、N-(4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(2-クロロ-4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、およびN-(4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(3-クロロ-4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素；および2-メトキシ-4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル尿素類：N-(2-メトキシ-4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(3-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、N-(2-メトキシ-4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、N-(2-メトキシ-4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(2-クロロ-4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、およびN-(2-メトキシ-4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(3-クロロ-4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素、からなる群から選ばれた化合物。

【請求項62】

請求項1の式Iの化合物を投与することを含む、rafキナーゼによって仲介されるがん細胞増殖の処置方法。

【請求項63】

請求項33の式Iの化合物を投与することを含む、rafキナーゼによって仲介されるがん細胞増殖の処置方法。

【請求項64】

請求項38の式Iの化合物を投与することを含む、rafキナーゼによって仲介されるがん細胞増殖の処置方法。

【請求項65】

請求項39の式Iの化合物を投与することを含む、rafキナーゼによって仲介されるがん細胞増殖の処置方法。

【請求項66】

表1の3-t-ブチル尿素、表2の5-t-ブチル-2-メトキシフェニル尿素、表3の5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシフェニル尿素、表4の3-(トリフルオロメチル)-4-クロロフェニル尿素、表5の3-(トリフルオロメチル)-4-ブromoフェニル尿素、表6の5-(トリフルオロメチル)-4-クロロ-2-メトキシフェニル尿素、および表7の尿素101ないし103よりなる群から選ばれた化合物を投与すること

を含む、rafキナーゼによって仲介されるがん細胞増殖を処置する方法。

【請求項67】

3 - t - ブチルフェニル尿素類：N - ( 3 - t - ブチルフェニル ) - N' - ( 4 - ( 3 - ( N - メチルカルバモイル ) フェノキシ ) フェニル ) 尿素、および N - ( 3 - t - ブチルフェニル ) - N' - ( 4 - ( 4 - アセチルフェノキシ ) フェニル ) 尿素、5 - t - ブチル - 2 - メトキシフェニル尿素類：N - ( 5 - t - ブチル - 2 - メトキシフェニル ) - N' - ( 4 - ( 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素、N - ( 5 - t - ブチル - 2 - メトキシフェニル ) - N' - ( 4 - ( 1 - オキソイソインドリン - 5 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素、N - ( 5 - t - ブチル - 2 - メトキシフェニル ) - N' - ( 4 - ( 4 - メトキシ - 3 - ( N - メチルカルバモイル ) フェノキシ ) フェニル ) 尿素、および N - ( 5 - t - ブチル - 2 - メトキシフェニル ) - N' - ( 4 - ( 3 - N - メチルカルバモイル ) フェノキシ ) フェニル ) 尿素；

2 - メトキシ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル尿素類：N - ( 2 - メトキシ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N' - ( 3 - ( 2 - カルバモイル - 4 - ピリジルオキシ ) フェニル ) 尿素、N - ( 2 - メトキシ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N' - ( 3 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) フェニル ) 尿素、N - ( 2 - メトキシ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N' - ( 4 - ( 2 - カルバモイル - 4 - ピリジルオキシ ) フェニル ) 尿素、N - ( 2 - メトキシ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N' - ( 4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) フェニル ) 尿素、N - ( 2 - メトキシ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N' - ( 4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルチオ ) フェニル ) 尿素、N - ( 2 - メトキシ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N' - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルチオ ) フェニル ) 尿素、および N - ( 2 - メトキシ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N' - ( 3' - クロロ - 4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルチオ ) フェニル ) 尿素；

4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル尿素類：N - ( 4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N' - ( 3 - ( 2 - カルバモイル - 4 - ピリジルオキシ ) フェニル ) 尿素、N - ( 4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N' - ( 3 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) フェニル ) 尿素、N - ( 4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N' - ( 4 - ( 2 - カルバモイル - 4 - ピリジルオキシ ) フェニル ) 尿素、N - ( 4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N' - ( 4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) フェニル ) 尿素；

4 - ブロモ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル尿素類：N - ( 4 - ブロモ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N' - ( 3 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) フェニル ) 尿素、N - ( 4 - ブロモ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N' - ( 4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) フェニル ) 尿素、N - ( 4 - ブロモ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N' - ( 3 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) フェニル ) 尿素、N - ( 4 - ブロモ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N' - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) フェニル ) 尿素；

イル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、および N - ( 4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル - N' - ( 3 - クロロ - 4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素; および 2 - メトキシ - 4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル尿素類: N - ( 2 - メトキシ - 4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - ( 3 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、N - ( 2 - メトキシ - 4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - ( 4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、N - ( 2 - メトキシ - 4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、および N - ( 2 - メトキシ - 4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - ( 3 - クロロ - 4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素、からなる群から選ばれた化合物を投与することを含む、raf キナーゼによって仲介されるがん細胞増殖を処置する方法。

## 詳細な説明

### 【発明の詳細な説明】

#### 【0001】

#### 【本発明の分野】

本発明は、アリール尿素群の raf 仲介疾患の治療における使用およびそのような治療に使用するための薬剤組成物に関する。

#### 【0002】

#### 【本発明の背景】

p21<sup>ras</sup> オンコジーンはヒト固形がんの発生および進行に対する主要な貢献者であり、すべてのヒトがんの30%において突然変異する (Bolton et al. Ann. Rev. Med. Chem. 1994, 29, 165-74; Bos. Cancer Res. 1989, 49, 4682-9)。その正常な非突然変異形においては、ras 蛋白質は殆どすべての組織中の増殖因子によって指令される信号形質導入カスケードのキーエレメントである (Avruch et al. Trends Biochem. Sci. 1994, 19, 279-83)。生理学的には ras はグアニンヌクレオチド結合蛋白質であり、そして GTP 結合活性化形と GDP 結合休止形とのサイクリングは ras の内因性 GTP アーゼ活性とそして他の調節蛋白質によって厳密に制御される。がん細胞中の ras 突然変異蛋白質においては、内因性 GTP アーゼ活性が緩和され、それ故この蛋白質は酵素 raf キナーゼのような下流のエフェクターへ建設的増殖信号を伝達する。これはこれら突然変異蛋白質を持っている細胞のがん性増殖へ導く (Magnuson et al. Semin. Cancer Biol. 1994, 5, 247-53)。raf キナーゼに対する脱活性化抗体の投与による raf キナーゼ信号経路を阻害することにより、または優性な負の raf キナーゼもしくは raf キナーゼの基質である優性な負の MEK の同時発現による活性 ras の効果の阻害は、形質転換した細胞の正常増殖表現形への逆転へ導くことが示された (Daum et al. Trends Biochem. Sci. 199

4, 19, 474-80; Fridman et al. J. Biol. Chem. 1994, 269, 30105-8を見よ)。Kolch et al. (Nature 1991, 349, 426-28)はさらに、アンチセンスRNAによるraf発現の阻害は膜関連オンコジーンにおいて細胞増殖をブロックすることを示した。同様に、rafキナーゼの阻害(アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドによる)は、種々のヒト腫瘍タイプの増殖の阻害にインビトロおよびインビボにおいて相関してした(Monia et al. Nat. Med. 1996, 2, 668-75)。

#### 【0003】

##### 【本発明の概要】

本発明は酵素rafキナーゼの阻害剤である化合物を提供する。この酵素はp21<sup>ras</sup>の下流エフェクターであるので、この阻害剤は例えばrafキナーゼにより仲介される腫瘍および/またはがん細胞増殖の治療のようにrafキナーゼ経路の阻害が指示されるヒトおよび動物用の薬剤組成物に有用である。特にこれら化合物はヒトまたは動物固形がん例えばネズミがんの治療に有用である。何故ならばこれらのがんの進行はras蛋白質信号形質導入カスケードに依存し、それ故このカスケードの中断により、すなわちrafキナーゼの阻害による処置に感受性であるからである。従って本発明の化合物は、例えばがん腫(例えば肺、膵臓、甲状腺、ぼうこうまたは結腸の)、骨髓異常(例えば骨髓白血病)または腺腫(例えば絨毛様結腸腺腫)のような固形がんを含むがんの処置に有用である。

#### 【0004】

それ故本発明は、rafキナーゼ経路を阻害する、アリールおよびヘテロアリールアナログを含むアリール尿素と一般に記載される化合物を提供する。本発明はまた、ヒトおよび哺乳類におけるraf仲介病的状態を処置するための方法を提供する。こきため本発明は酵素rafキナーゼを阻害する化合物、rafキナーゼによって仲介されるがん細胞の増殖の処置のための化合物、組成物および方法に向けられ、その場合以下の式Iの化合物またはその薬学的に許容し得る塩が投与される。

#### 【0005】

A-D-B(I)

#### 【0006】

式Iにおいて、Dは-NH-C(O)-NH-であり；

Aは式-L-(M-L<sup>1</sup>)<sub>q</sub>の炭素原子40までの置換分であって、ここでLはDへ直接結

合した5もしくは6員の環構造であり、L<sup>1</sup>は少なくとも5員の置換環状基を含み、Mは少なくとも1原子を有するブリッジ基であり、qは1~3の整数であり、そしてLおよびL<sup>1</sup>の環構造は窒素、酸素およびイオウよりなる群の0~4員を含有し；

Bは置換もしくは未置換の三環までのアリールか、または窒素、酸素およびイオウよりなる群の0~4員を含有するDへ直結した少なくとも6員環構造を有する炭素原子30までのヘテロアリール基であり；

ここでL<sup>1</sup>は-SO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>、-C(O)R<sub>x</sub>および-C(NR<sub>y</sub>)R<sub>z</sub>よりなる群から選ばれた少なくとも一つの置換基によって置換されており；

$R_y$  は水素か、または任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハ口までハ口ゲン置換された炭素原子 2 4 までの炭素系基であり;

$R_z$  は水素か、または任意にハ口ゲン、ヒドロキシ、および任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にペルハ口までハ口ゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基で置換された任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 3 0 までの炭素系基であり;

$R_x$  は  $R_z$  であるか、または  $NR_a R_b$  であり、ここで  $R_a$  および  $R_b$  は、a) 独立に、水素か、または任意にハ口ゲン、ヒドロキシ、および任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハ口ゲンまたは  $-OSi(R_f)_3$  で置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基で置換された任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 3 0 までの炭素系基であり、ここで  $R_f$  は水素か、または任意にハ口ゲン、ヒドロキシおよび任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハ口ゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基で置換された任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有する炭素原子 2 4 までの炭素系基であり、あるいは b)  $R_a$  および  $R_b$  は一所で N, S および O から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 の 5 ないし 7 員複素環を形成するか、またはハ口ゲン、ヒドロキシもしくは任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハ口ゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基で置換された N, S および O から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 3 の置換 5 ないし 7 員複素環を形成し、あるいは c)  $R_a$  または  $R_b$  の一つの少なくとも 5 員の環状構造を形成するように基 L へ結合した  $-C(O)-$ ,  $C_{1-5}$  2 価アルキレンまたは置換  $C_{1-5}$  2 価アルキレンであって、置換  $C_{1-5}$  2 価アルキレンの置換基はハ口ゲン、ヒドロキシおよび任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハ口ゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系置換基からなる群から選ばれ;

B が置換されている場合、L が置換されているかまたは  $L^1$  が追加的に置換されており、その置換基はペルハ口までのハ口ゲンおよび  $W_n$  ( $n$  は 0 ~ 3) よりなる群から選ばれ、この場合めいめいの W は独立に  $-CN$ ,  $-CO_2 R^7$ ,  $-C(O)NR^7 R^7$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-NR^7 R^7$ ,  $-NR^7 C(O)OR^7$ ,  $-NR^7 C(O)R^7$ ,  $-Q-AR$ , および任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして  $-CN$ ,  $-CO_2 R^7$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-C(O)NR^7 R^7$ ,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-NR^7 R^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^7 C(O)R^7$ ,  $-NR^7 C(O)OR^7$  およびペルハ口までのハ口ゲンよりなる群から選ばれた 1 以上の置換基で任意に置換された炭素原子 2 4 までの炭素系基よりなる群から独立に選ばれ、ここで各  $R^7$  は H または任意に N, S および O から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意にハ口ゲンで置換された炭素原子 2 4 までの炭素系基から独立に選ばれ、ここで Q は  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^7)-$ ,  $-(C$



$H_2)_m - , -C(O) - , -CH(OH) - , -(CH_2)_m O - , -(CH_2)_m S$   
 $- , -(CH_2)_m N(R^7) - , -O(CH_2)_m - , CHX^a - , -CX^a_2 - , -S$   
 $(CH_2)_m - ,$  または  $-N(R^7)((CH_2)_m -$  であり ( $m$  は 1 ~ 3 および  $X^a$  はハ  
 口ゲンである); そして  $Ar$  は窒素、酸素およびイオウよりなる群から選ばれたヘテロ原  
 子 0 ~ 2 を含有し、そして任意にペルハ口までハ口ゲンで置換され、そして任意に  $Z_{n1}$  に  
 よって置換された 5 もしくは 6 員芳香環構造であって、ここで  $n1$  は 0 ないし 3 であり、  
 各  $Z$  は  $-CN$  ,  $-CO_2R^7$  ,  $-C(O)R^7$  ,  $-C(O)NR^7R^7$  ,  $-NO_2$  ,  $-OR$   
 $^7$  ,  $-SR^7$  ,  $-NR^7R^7$  ,  $-NR^7C(O)OR^7$  ;  $-NR^7C(O)R^7$  および任意に  
 $N$  ,  $S$  および  $O$  から選ばれたヘテロ原子を含有しそして任意に  $-CN$  ,  $-CO_2R^7$  ,  $-C$   
 $(O)R^7$  ,  $-C(O)NR^7R^7$  ,  $-OR^7$  ,  $-SR^7$  ,  $-NO_2$  ,  $-NR^7R^7$  ,  $-NR^7$   
 $C(O)R^7$  および  $-NR^7C(O)OR^7$  よりなる群から選ばれた 1 以上の置換基で置換  
 された炭素原子 2 4 までの炭素系基よりなる群から独立に選ばれ、 $R^7$  は上記定義のとおりである。

#### 【0007】

式 I において、好適なヘテロアリール基は限定ではなく、環 1 ~ 3 を含有する炭素原子 5  
 ~ 12 の芳香環または環系を含み、環の少なくとも一つは芳香環であり、環の一つ以上に  
 おいて 1 以上例えば 1 ~ 4 の炭素原子は酸素、窒素またはイオウ原子によって置換される  
 ことができる。各環は典型的には 3 ~ 7 原子を有する。例えば、 $B$  は 2 - もしくは 3 - フ  
 リル、2 - もしくは 3 - チエニル、2 - もしくは 4 - トリアジニル、1 - , 2 - もしくは  
 3 - ピロリル、1 - , 2 - , 4 - もしくは 5 - イミダゾリル、1 - , 3 - , 4 - もしくは  
 5 - ピラゾリル、2 - , 4 - もしくは 5 - オキサゾリル、3 - , 4 - もしくは 5 - イソオ  
 キサゾリル、2 - , 4 - もしくは 5 - チアゾリル、3 - , 4 - もしくは 5 - イソチアゾリ  
 ル、2 - , 3 - もしくは 4 - ピリジニル、2 - , 4 - , 5 - もしくは 6 - ピリミジニル、  
 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - , - 4 - もしくは - 5 - イル、1 , 2 , 4 - トリアゾー  
 ル - 1 - , - 3 - もしくは - 5 - イル、5 - テトラゾリル、1 , 2 , 3 - オキサジアゾー  
 ル - 4 - もしくは - 5 - イル、1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - もしくは - 5 - イ  
 ル、1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - もしくは - 5 - イル、1 , 2 , 4 - , - チアジアゾ  
 ール - 3 - もしくは - 5 - イル、1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 4 - もしくは - 5 - イ  
 ル、2 - , 3 - , 4 - , 5 - もしくは 6 - 2H - チオピラニル、2 - , 3 - もしくは 4 -  
 4H - チオピラニル、3 - もしくは 4 - ピリダジニル、ピラジニル、2 - , 3 - , 4 - ,  
 5 - , 6 - もしくは 7 - ベンゾフラニル、2 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは 7 - ベ  
 ンゾチエニル、1 - , 2 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは 7 - インドリル、1 - , 2  
 - , 4 - もしくは 5 - ベンゾイミダゾリル、1 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは 7 -  
 ベンゾピラゾリル、2 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは 7 - ベンゾオキサゾリル、3 - , 4  
 - , 5 - , 6 - もしくは 7 - ベンゾイソオキサゾリル、1 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - も  
 しくは 7 - ベンゾチアゾリル、2 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは 7 - ベンゾイソチアゾリ

ル、2 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは7 - ベンズ - 1 , 3 - オキサジアゾリル、2 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - , 7 - もしくは8 - キノリニル、1 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - , 7 - もしくは8 - イソキノリニル、1 - , 2 - , 3 - , 4 - もしくは9 - カルバゾリル、1 - , 2 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - , 7 - , 8 - もしくは9 - アクリジニル、または2 - , 4 - , 5 - , 6 - , 7 - もしくは8 - キナゾリニル、または付加的に任意に置換されたフェニル、2 - もしくは3 - チエニル、1 , 3 , 4 - チアジアゾリル、3 - ピロリル、3 - ピラゾリル、2 - チアゾリルまたは5 - チアゾリル等であることができる。例えば、Bは4 - メチルフェニル、5 - メチル - 2 - チエニル、4 - メチル - 2 - チエニル、1 - メチル - 3 - ピロリル、1 - メチル - 3 - ピラゾリル、5 - メチル - 2 - チアゾリルまたは5 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルであることができる。

#### 【0008】

全体を通じ好適なアルキル基および例えばアルコキシ等の基のアルキル部分はすべての直鎖およびイソプロピル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル等のような分枝異性体を含むメチル、エチル、プロピル、ブチル等を含む。

#### 【0009】

ヘテロ原子を含まない好適なアリール基は例えばフェニル、1 - および2 - ナフチルを含む。

#### 【0010】

ここで使用される術語“シクロアルキル”はアルキル置換基を持つまたは持たない環状構造を意味し、そのため例えばC<sub>4</sub>シクロアルキルはメチル置換シクロプロピル基およびシクロブチル基を含む。ここで使用する術語“シクロアルキル”はまた飽和複素環基を含む。

#### 【0011】

好適なハロゲン基はF , Cl , Br および I を含み、1 からペル置換 ( すなわち基上のすべてのHがハロゲン原子で置換される ) はアルキル基がハロゲンによって置換される場合に可能であり、また与えられた基上にハロゲン原子タイプの混合置換も可能である。

#### 【0012】

本発明は式Iの化合物自体に関する。

本発明は式Iの化合物の薬学的に許容し得る塩に向けられる。好適な薬学的に許容し得る塩は当業者には良く知られており、そして塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、1-ナフタレンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、フェニル酢酸、およびマンデル酸のような無機酸および有機酸の塩基塩を含む。加えて薬学的に許容し得る塩はアルカリカチオン ( 例えばLi<sup>+</sup> , Na<sup>+</sup>またはK<sup>+</sup> )、アルカリ土類カチオン ( 例えばMg<sup>+2</sup> , Ca<sup>+2</sup>またはBa<sup>+2</sup> )、アンモニウムカチオンを含んでいる塩のような無機塩基の酸塩と、そして脂肪族および芳香族置換アンモニウム、およびトリエチルアミン、N , N - ジエチルアミン、N , N - ジシクロヘキシルアミン、リジン、ピリジン、N , N - ジメチルアミノピリジン ( DMAP )、1 , 4 - ジ

アザビシクロ〔2.2.2〕オクタン(DABCO)、1,5-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノネン-5(DBN)および1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデ-7-セン(DBU)のプロトン化またはペルアルキル化から生ずるようなアンモニウムカチオンを含んでいる有機塩基の酸塩を含む。

#### 【0013】

式Iの化合物の多数は不斉炭素原子を有し、それ故ラセミ形および光学活性形で存在する。エナンチオマーおよびジアステレオマー混合物の分離方法は当業者には良く知られている。本発明は阻害効果を有する式Iに記載される化合物の単離されたラセミまたは光学活性形を包含する。

#### 【0014】

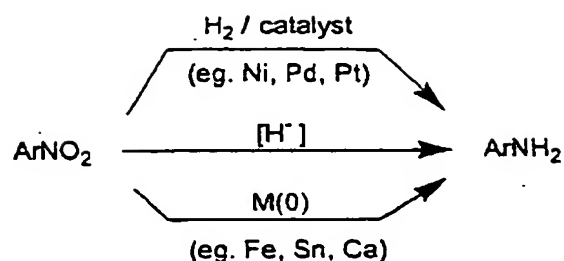
一般的調製方法 式Iの化合物は、あるものは市販の出発原料から既知の化学反応および操作を使用して調製することができる。それにもかかわらず、当業者がこれら化合物を合成するのを助けるため以下に一般的調製法が提供される。もっと詳細な実施例は後続の実験の負に提供される。

#### 【0015】

置換アニリンは標準的方法を使用して発生させることができる(March, Advanced Organic Chemistry 3rd Ed, John Wiley, New York (1985); Larock, Comprehensive Organic Transformations; VCH Publishers, New York (1985))。スキーム1に示すように、アリールアミンは共通にNi, PdまたはPtのような金属触媒とH<sub>2</sub>を使用して、またはホルメート、シクロヘキサジエンまたはボロハイドライドのような水素移動剤を使用してニトロアリールの還元によって合成される(Rylander, Hydrogenation Methods; Academic Press, London, UK (1985))。ニトロアリールはまたLiAlH<sub>4</sub>のような強力な水素源を使用し(Syden-Penne, Reduction by the Almino- and Borohydrides in Organic Synthesis; VCH Publishers; New York (1991))、またはしばしば酸性媒体中Fe, SnまたはCaのようなゼロ価金属を使用し(March, Advanced Organic Chemistry 3rd Ed; John Wiley, New York (1985); Larock, Comprehensive Organic Transformations; VCH Publishers; New York (1989))、直接に還元することもできる。

#### 【0016】

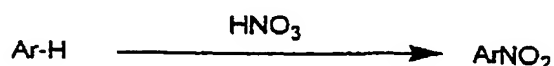
#### 【化1】



## 【0017】

スキームⅠ．ニトロアリールのアリールアミンへの還元 ニトロアリールは共通して $\text{HNO}_3$ または代りの $\text{NO}_2^+$ 源を使用して求電子性芳香族ニトロ化によって生成される。ニトロアリールは還元前にさらに手を加えてもよい。このためニトロアリールは、【0018】

## 【化2】

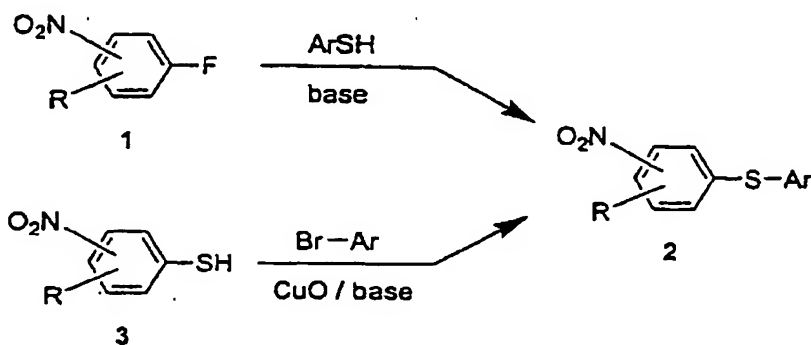


## 【0019】

により置換され、可能性ある脱離基（例えばF, Cl, Br等）はチオレート（スキームⅡに例示）またはフェノキシドのような求核試薬との処理において置換反応を受けることができる。ニトロアリールはウルマンタイプのカップリング反応（スキームⅡ）を受けることもできる。

## 【0020】

## 【化3】



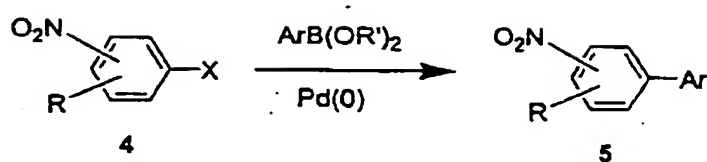
## 【0021】

スキームⅡ．ニトロアリール使用する選択した求核芳香族置換 ニトロアリールは遷移金属仲介クロスカップリング反応を受けることもできる。例えば、ニトロアリールブロマイド、ヨウダイドまたはトリフェートのようなニトロアリール求核試薬は、アリールボロン酸（鈴木反応、以下に例示）、アリールスズ（stille反応）またはアリール亜鉛（根岸反応）のようなアリール求核試験とパラジウム仲介クロスカップリング反応を受け、ビアリール

( 5 ) を与える。

【 0 0 2 2 】

【 化 4 】

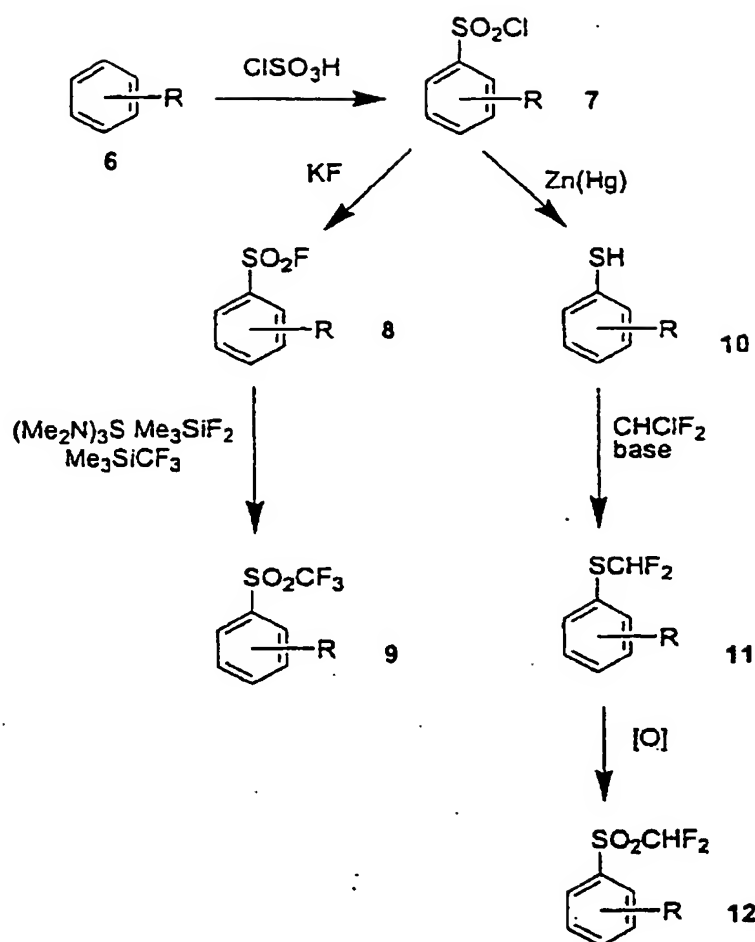


【 0 0 2 3 】

ニトロアリールまたはアニリンのどちらかもクロロスルホン酸との処理において対応するアレーンスルホニルクロライド ( 7 ) へ変換し得る。スルホニルクロライドと K F のようなフッ化物源との反応はその時スルホニルフロライド ( 8 ) を与える。スルホニルフロライド ( 8 ) のフッ化物源の存在下トリス ( ジメルアミノ ) スルホニウムジフロロトリメチルシリコネート ( F A S F ) のようなトリメチルシリルトリフロロメタンとの反応は対応するトリフロロメチルスルホン ( 9 ) へ導く。代って、スルホニルクロライド ( 7 ) は例えば亜鉛アマルガムによりアレーンチオール ( 10 ) へ還元される。チオール ( 10 ) の塩基の存在下  $\text{CHClF}_2$  との反応はジフロロメチルメルカプタン ( 11 ) を与え、これは  $\text{CrO}_3$  無水酢酸 ( Sedova et al. Zh. Org. Khim. 1970, 6, 568 ) を含む任意の種類 of 酸化剤でスルホン ( 12 ) へ酸化し得る。

【 0 0 2 4 】

【 化 5 】

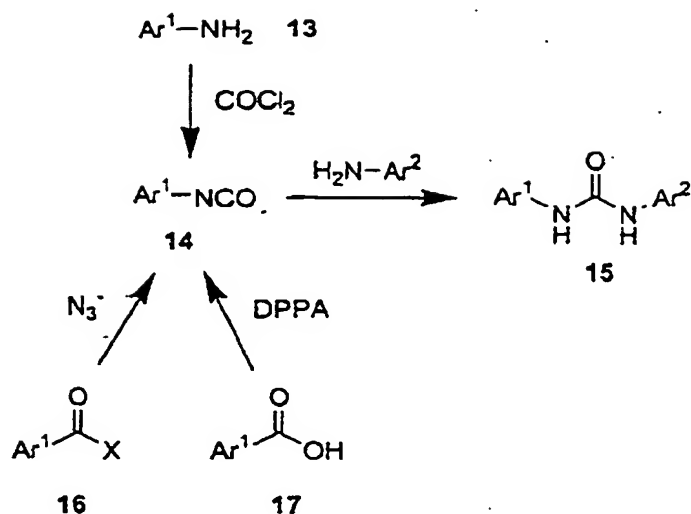


## 【0025】

スキームIII . フッ化アリールスルホン合成の選択された方法 スキームIVに示すように、非対称尿素生成はアリールイソシアネート ( 14 ) とアリールアミン ( 13 ) との反応を含むことができる。ヘテロアリールイソシアネートは、ホスゲン、またはトリクロロメチルクロロホルメート ( ジホスゲン )、ビス ( トリクロロメチル ) カーボネート ( トリホスゲン )、もしくは  $\text{N, N'}$ -カルボニルジイミダゾール ( CDI ) のようなホスゲン均等物での処理によってヘテロアリールアミンから合成することができる。イソシアネートは、エステル、酸ハライドまたは無水物のような複素環カルボキシル酸誘導体からクルチウムタイプ転位によって得ることもできる。このように酸誘導体 ( 16 ) のアジト源との反応および続いての転位はイソシアネートを与える。対応するカルボキシル酸 ( 17 ) はジフェニルフォスフォルリアジト ( OPPA ) または類似の試薬を使用してクルチウムタイプ転位へかけることもできる。

## 【0026】

## 【化6】



## 【0027】

スキームIV、非対称尿素生成の選択された方法 最後に、尿素は当業者には良く知られた方法を使用してさらに処理することができる。

## 【0028】

本発明はまた、式Iの化合物および生理学的に許容し得る担体を含んでいる薬剤組成物を含んでいる。

## 【0029】

化合物は、経口的、局所的、非経口的、吸入もしくはスプレーにより、経膈的、経直腸的または舌下的に投与単位製剤において投与することができる。注射による投与は、静脈内、筋肉内、皮下および非経口注射、および注入技術の使用を含む。一以上の化合物は一以上の薬学的に許容し得る担体およびもし望むならば他の活性成分と組合せて存在することができる。

## 【0030】

経口使用を意図する組成物は、薬剤組成物の製造のための当業者に知られた適当な方法に従って調製することができる。そのような組成物は希釈剤、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤よりなる群から選ばれた一以上の剤を服用可能な製剤を調製するために含むことができる。錠剤は錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に許容し得る補助剤との混合物中の活性成分を含有する。これら補助剤は、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウムもしくはリン酸ナトリウムのような不活性希釈剤；例えばコーンスターチまたはアルギン酸のような顆粒化および崩壊剤；および例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクのような結合剤であることができる。錠剤は未被覆か、またはそれらは胃腸管において崩壊および吸収を遅らせ、それにより長期間にわたって持続作用を提供するため公知技術によって被覆されることができる。例えばグリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレートのような時間遅延材料を使用することができる。これらの化合物は固形の速放形に調製することもできる。

## 【0031】

経口使用のための製剤は、活性成分が例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンのような不活性個体希釈剤と混合された硬化ゼラチンカプセルとして、または活性成分が水または油性媒体、例えばピーナッツオイル、流状パラフィンもしくはオリーブ油と混合された軟ゼラチンカプセルとして提供することもできる。

#### 【0032】

水性懸濁液の製造に適した補助剤との混合物中の活性成分を含有する水性懸濁液も使用し得る。そのような補助剤は懸濁剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガントガム、アカシアガムであり、分散または湿潤剤は天然に存在するフォスファチド、例えばレシチン、または長鎖脂肪族アルコールとのエチレンオキシドの縮合物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートのような脂肪酸とヘキシトールから得られた部分エステルとのエチレンオキシドの縮合生成物、または脂肪酸と無水ヘキシトールから得られた部分エステルとのエチレンオキシドの縮合生成物例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであることができる。水性懸濁液は一以上の保存剤、例えば p - ヒドロキシ安息香酸エチルもしくは n - プロピル；一以上の着色剤；一以上の香味剤、およびシヨ糖もしくはサッカリンのような一以上の甘味剤を含むことができる。

#### 【0033】

水の添加により水性懸濁液の調製に適した分散し得る粉末および顆粒は、分散または湿潤剤、懸濁剤および一以上の保存剤との混合物の活性成分を提供する。適切な分散もしくは湿潤剤および分散剤は既に上述したものによって例示されている。追加の補助剤、例えば甘味剤、香味剤および着色剤も存在することができる。

#### 【0034】

化合物は非水性液体製剤の形、例えば活性成分を植物油、例えばアラキス油、オリーブ油もしくはピーナッツ油中に、または液状パラフィンのような鉱油中に分散することによって製剤化することができる油性懸濁液の形であってもよい。油性懸濁液は増粘剤、例えば蜜ロウ、硬パラフィンまたはセチルアルコールを含有することができる。服用し得る経口製剤を提供するため、上で述べたような甘味剤および香味剤を加えることができる。これら組成物はアスコルビン酸のような抗酸化剤の添加によって保存することができる。

#### 【0035】

本発明の薬剤組成物は水中油型のエマルジョンの形にあることができる。油相は植物油例えばオリーブ油もしくはアラキス油、または鉱油例えば液状パラフィン、またはこれらの混合物でよい。好適な乳化剤は天然ガム例えばアカシアガムもしくはトラガントガム、天然フォスファチド例えば大豆レシチン、および脂肪酸と無水ヘキシトールから誘導されたエステルもしくは部分エステル例えばソルビタンモノオレエート、および前記エステルのエチレンオキシドとの縮合生成物例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートを含む。エマルジョンは甘味剤および香味剤を含むことができる。

#### 【0036】

シロップおよびエリキサーは甘味剤例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールもしくはシヨ糖で処方することができる。そのような処方では緩和剤、保存剤、香味



剤および着色剤を含有することができる。

【0037】

化合物は薬物の直腸投与のための坐剤の形で投与することもできる。これらの組成物は、薬物を常温で固体であるがしかし直腸または腔温度では液体であり、そして直腸または腔内で溶融して薬物を放出する適当な非刺激性補助剤と混合することによって調製することができる。そのような材料はココアバターおよびポリエチレングリコールを含む。

【0038】

式Iの化合物のためのここに記載した使用のすべての療法のため、1日当りの経口投与療法は好ましくは0.01ないし200mg/kg全体重であろう。静脈内、筋肉内、皮下および非経口注射、および注入技術の使用を含む注射による投与のための1日当り投与量は、好ましくは0.01ないし200mg/kg全体重であろう。1日当りの直腸投与療法は好ましくは0.01ないし200mg/kg全体重であろう。1日当りの局所投与療法は好ましくは毎日1ないし4回投与される0.1ないし200mgであろう。1日当りの吸入投与療法は好ましくは0.01ないし10mg/kg全体重であろう。

【0039】

当業者には、特定の投与方法は種々のファクターに依存し、そのすべての治療剤を投与する時日常的に考慮されるものであることが認められるであろう。しかしながら、与えられた患者に対する特定の投与量レベルは、投与される化合物の特定の活性、患者の年令、患者の体重、患者の一般的健康、患者の性別、患者の食事、投与時間、投与ルート、排泄速度、薬物併用、および治療を受ける症状の重篤度等を含む、種々のファクターに依存することが理解されるであろう。さらに当業者には、最適の治療コース、すなわち処置モードおよび限られた日数について式Iの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の日毎の投与回数は慣用の処置テストコースを使用して当業者により確かめることができることが認められるであろう。

【0040】

しかしながら、特定の患者のための特定の投与量レベルは、採用される特定化合物の活性、年令、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与ルート、排泄速度、薬物配合、および治療を受ける病状の重篤度を含む種々のファクターに依存することが理解されるであろう。

【0041】

1999年1月13日に出願された仮出願No. 60/115,877および1999年2月25日に出願された非仮出願No. 09/257,266を含む以上および以下で引用したすべての出願、特許および発表の全体の開示を参照としてここに取り入れる。

【0042】

式Iの化合物は既知化合物から（または既知化合物から製造し得る出発原料から）例えば上に示した一般的調製方法を通して製造することができる。rafキナーゼを阻害する与えられた化合物の活性は、例えば以下に開示する操作に従って日常的にアッセイすることができる。以下の実施例は例証目的のみのためであり、本発明をいか様にも制限することを意図しないし、そのように解してはならない。

【0043】

## 【実施例】

すべての反応は乾燥アルゴンまたは乾燥窒素の陽圧のもとで炎乾燥またはオープン乾燥されたガラス器具内で実施され、そして特記しない限り磁気的に攪拌された。敏感な液体および溶液はシリンジまたはカニューレにより移され、そしてゴム栓を通して反応容器へ導入された。特記しない限り、「減圧下の濃縮」の用語は約 15 mmHg における Buchi ロータリエバポレーターの使用を指す。特記しない限り「高真空下」とは 0.4 ~ 1.0 mmHg を意味する。

## 【0044】

すべての温度は未補正の摂氏 (°C) で報告される。特記しない限り、すべての部およびパーセントは重量による。

## 【0045】

市販グレードの試薬および溶媒がさらに精製することなく使用された。N - シクロヘキシル - N' - (メチルポリスチレン) カルボジイミドは Calbiochem - Novabiochem Corp. から購入した。3 - t - ブチルアニリン、5 - t - ブチル - 2 - メトキシアニリン、4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) アニリン、4 - t - ブチル - 2 - ニトロアニリン、3 - アミノ - 2 - ナフトール、エチル 4 - イソシアナトベンゾエート、N - アセチル - 4 - クロロ - 2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) アニリンおよび 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートは購入し、さらに精製することなく使用した。3 - アミノ - 2 - メトキシキノリンの合成 (E. Cho et al. WO98/00402; A. Cordi et al. EP542,609; IBID Bioorg. Med. Chem. 3, 1995, 129)、4 - (3 - カルバモイルフェノキシ) - 1 - ニトロベンゼン (K. Ikawa、薬学雑誌 79, 1950, 760; Chem. Abstr. 53, 1959, 12761b)、3 - t - ブチルフェニルイソシアネート (O. Rohr et al., DE2,436,108) および 2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネート (K. Inukai et al., JP42025067, IBID 工業雑誌 70, 1967, 491) は以前に記載されている。

## 【0046】

薄層クロマトグラフィー (TLC) は Whatman プレコートガラスバックシリカゲル 60 A F - 254 の 250 μm プレートを使用して実施した。プレートの可視化は次の技術の一以上によって実施された。(a) 紫外線照射、(b) ヨウ素蒸気へ曝露、(c) エタノール中リンモリブデン酸 10% 溶液中プレートの浸漬および続いて加熱、(d) 硫酸セリウム溶液中プレートの浸漬および続いて加熱、(e) 2,4 - ジニトロフェニルヒドラジンの酸性エタノール溶液中プレートの浸漬および続いて加熱。カラムクロマトグラフィー (フラッシュクロマトグラフィー) は 230 - 400 メッシュ EM サイエンスシリカゲルを使用して実施された。

## 【0047】

融点 (mp) は、Thomas - Hoover 融点装置または Mettler FP66 自動融点装置を使用して決定され、補正しなかった。フーリエ変換赤外スペクトルは Mattson 4020 Galaxy シリーズ分光光度計を使用して得られた。プロトン (<sup>1</sup>

H) 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは、General Electric GN - オメガ 300 (300 MHz) スペクトロメータにより、標準として  $\text{Me}_4\text{Si}$  ( $\delta 0.00$ ) またはプロトン化溶媒 ( $\text{CHCl}_3$   $\delta 7.26$ ;  $\text{MeOH}$   $\delta 3.30$ ;  $\text{DMSO}$   $\delta 2.49$ ) で測定された。炭素 ( $^{13}\text{C}$ ) NMR スペクトルは General Electric GN - オメガ 300 (75 MHz) スペクトロメータと、標準として溶媒 ( $\text{CDCl}_3$   $\delta 77.0$ ;  $\text{MeOD}-d_3$   $\delta 49.0$ ;  $\text{DMSO}-d_6$   $\delta 39.5$ ) で測定された。低解像質量スペクトル (MS) および高解像質量スペクトル (HRMS) は、電子インパクト (EI) 質量スペクトルとして、または高速原子衝撃 (FAB) 質量スペクトルとして得られた。電子インパクト質量スペクトル (EI-MS) はサンプル導入のため Vacuumetric 脱着化学的イオン化プローブを備えたヒューレット - パッカード 5989A 質量スペクトル計で得られた。イオン源は  $250^\circ\text{C}$  に維持された。電子インパクトイオン化は電子エネルギー  $70\text{ eV}$  およびトラップ電流  $300\text{ }\mu\text{A}$  で実施された。液体セシウム二次イオン質量スペクトル (FAB-MS) すなわち高速原子衝撃の最新型は Kratos Concept 1-H スペクトル計を用いて得られた。化学的イオン化質量スペクトル (CI-MS) は試薬ガスとして ( $1\times 10^{-4}$  トルないし  $2.5\times 10^{-4}$  トル) メタンまたはアンモニアを使用し、ヒューレット - パッカード MS - エンジン (5989A) を使用して得られた。直接挿入脱着化学的イオン化 (DCI) プローブ (Vacumetrics, Inc.) は 10 秒で  $0\sim 15\text{ A}$  から立ち上げられ、サンプルの痕跡すべてが消失するまで ( $\sim 1\sim 2$  分)  $10\text{ A}$  に保たれた。スペクトルは 2 秒 / 走査において  $50\sim 800\text{ amu}$  から走査された。HPLC エレクトロスプレー質量スペクトル (HPLCES-MS) は、四級ポンプ、可変波長検出器、C-18 カラム、およびエレクトロスプレーイオン化を有する Finnigan LCQ イオントラップ質量スペクトル計を備えたヒューレット - パッカード 1100 HPLC を使用して得られた。スペクトルはソースのイオンの数に従って可変イオン時間を使用して  $120\sim 800\text{ amu}$  から走査された。ガスクロマトグラフィー / イオン選択性質量スペクトル (GC-MS) は、HP-1 メチルシリコンカラム ( $0.33\text{ mM}$  コーティング;  $25\text{ m}\times 0.2\text{ mm}$ ) を備えたヒューレット - パッカード 5890 ガスクロマトグラフ、およびヒューレット - パッカード 5971 質量選択性検出器 (イオン化エネルギー  $70\text{ eV}$ ) で得られた。元素分析は Robertson MicroLIT Labs, Madison NJ によって実施された。

#### 【0048】

すべての化合物は、帰属された構造と一致する NMR スペクトル、LRMS および元素分析もしくは HRMS をディスプレイした。

#### 【0049】

略号のリスト AcOH 酢酸 an h 無水 BOC t - ブトキシカルボニル CD I 1, 1' - カルボニルジイミダゾール conc 濃縮 d B dec 分解 DMAC N, N - ジメチルアセタミド DMP U 1, 3 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - Z (1H) ピリミジン DMF ジメチルホルムアミド DMSO ジメチルスルホキシド DPPA ジフェニルフォスフォリルアジド EDC I 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミ

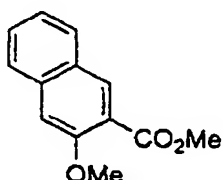
EtOAc 酢酸エチル EtOH エタノール ( 100% )  
 Et<sub>2</sub>O ジエチルエーテル Et<sub>3</sub>N トリエチルアミン h 時 HOBt 1 - ヒドロキシベンゾ  
 トリアゾール m - CPBA 3 - クロロペルオキシ安息香酸 MeOH メタノール pet . e  
 t her 石油エーテル ( 沸騰範囲 30 ~ 60°C )  
 temp 温度 THF テトラヒドロフラン TFA トリフルオロ AcOH T f トリフルオロ  
 メタンスルホン酸 【 0050 】

A . 置換アニリンの一般的合成法。

A1 . エステル生成次いでエステル鹸化、クルチウス転位およびカルバメート脱 保護を経  
 由するアリールアミン生成のための一般的方法。 2 - アミノ - 3 - メトキシナフタレンの  
 合成。

【 0051 】

【 化 7 】

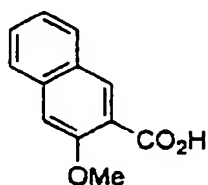


【 0052 】

ステップ 1 ; 3 - メトキシ - 2 - ナフトエ酸メチル DMF 中 3 - ヒドロキシナフトエ酸メ  
 チル ( 10 . 1 g , 50 . 1 mmol ) と K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 7 . 96 g , 57 . 6 mmol ) の  
 スラリーを室温で 15 分間かきまぜ、次にヨウ化メタン ( 3 . 43 ml , 55 . 1 mmol )  
 で処理した。混合物を室温で一晩かきまぜ、次に水 ( 200 ml ) で処理した。得ら  
 れた混合物を EtOAc ( 2×200 ml ) で抽出し、合併した有機層を飽和 NaCl 溶  
 液 ( 100 ml ) で洗い、乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) し、減圧下 ( 約 0 . 4 mmHg 一夜 ) で濃  
 縮し、こはく色オイルとして 3 - メトキシ - 2 - ナフトエ酸メチル ( 10 . 30 g ) を得  
 た。 <sup>1</sup>H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) δ 2 . 70 ( s , 3 H ) , 2 . 85 ( s , 3 H ) ,  
 7 . 38 ( app t , J = 8 . 09 Hz , 1 H ) , 7 . 44 ( s , 1 H ) , 7 . 53 ( a  
 pp t , J = 8 . 09 Hz , 1 H ) , 7 . 84 ( d , J = 8 . 09 Hz , 1 H ) , 7 . 9  
 0 ( s , 1 H ) , 8 . 21 ( s , 1 H )

【 0053 】

【 化 8 】



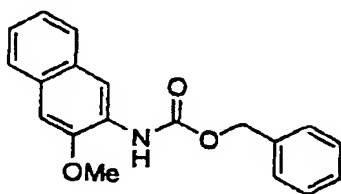
【 0054 】

ステップ 2 ; 3 - メトキシ - 2 - ナフトエ酸 MeOH ( 100 ml ) 中の 3 - メトキシ -

2-ナフト工酸メチル (6.28 g, 29.10 mmol) と水 (10 ml) の溶液を室温で 1 N NaOH 溶液 (33.4 ml, 33.4 mmol) で処理した。混合物を還流温度で 3 時間加熱し、10% クエン酸溶液で酸性化した。得られた溶液を EtOAc (2 × 100 ml) で抽出した。合併した有機層を飽和食塩水で洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、そして減圧濃縮した。残渣をヘキサンとこね、ヘキサンで数回洗い、白色固体として 3-メトキシ-2-ナフト工酸 (5.40 g, 92%) を得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.88 (s, 3H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.09 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.09 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 12.83 (br s, 1H)

【0055】

【化9】

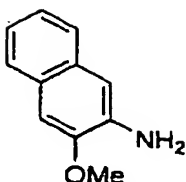


【0056】

ステップ 3; 2-(N-(カルボベンジルオキシ)アミノ-3-メトキシナフタレン 無水トルエン (70 ml) 中の 3-メトキシ-2-ナフト工酸 (3.36 g, 16.6 mmol) と Et<sub>3</sub>N (2.59 ml, 18.6 mmol) と Et<sub>3</sub>N (2.59 ml, 18.6 mmol) の溶液を室温で 15 分かきまぜ、次にトルエン (10 ml) 中の DPPA (5.12 g, 18.6 mmol) の溶液でピペットを使用して処理した。得られた混合物を 80°C で 2 時間加熱した。混合物を室温へ冷却後、ベンジルアルコール (2.06 ml, 20 mmol) をシリンジを用いて加えた。混合物を次に 80°C へ一夜暖めた。得られた混合物を室温へ冷却し、10% クエン酸溶液を加え、EtOAc (2 × 100 ml) で抽出した。合併した有機層を飽和食塩水で洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し (14% EtOAc / 86% エタノール)、淡黄色オイルとして 2-(N-カルボベンジルオキシ)アミノ-3-メトキシナフタレン (5.1 g, 100%) を得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.89 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.27-7.44 (m, 8H), 7.72-7.75 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.76 (s, 1H)

【0057】

【化10】

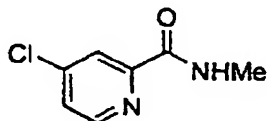


## 【0058】

ステップ4; 2-アミノ-3-メトキシナフタレン EtOAc (70 ml) 中 2-(N-(カルボベンジルオキシ)アミノ-3-メトキシナフタレン (5.0 g, 16.3 mmol) および Pd/C (0.5 g) のスラリーを H<sub>2</sub> 雰囲気下 (バルーン) に室温で一晩維持した。得られた混合物をセライトを通して濾過し、減圧濃縮してピンク色の粉末として 2-アミノ-3-メトキシナフタレン (2.40 g, 85%) を得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.86 (s, 3H), 6.85 (s, 2H), 7.04-7.16 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H); EI-MS m/z 173 [M<sup>+</sup>]  
A2. カルバミルピリジンの生成次いでアリールアミンとの求核性カップリングを経由する ω-カルバミルアニリンの合成。4-(2-N-メチルカルバミル-4-ピリジルオキシ)アニリンの合成。

## 【0059】

## 【化11】



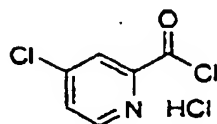
## 【0060】

ステップ1a; Menisci 反応を経由する 4-クロロ-N-メチル-2-ピリジンカルボキサミドの合成注意: これは高度に危険な潜在的に爆発性の反応である。室温の N-メチルホルムアミド (250 ml) 中の 4-クロロピリジン (10.0 g) のかきまぜ溶液へ、濃硫酸 (3.55 ml) を加えて発熱させた。この混合物へ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (H<sub>2</sub>O 中 30% w t, 17 ml) について FeSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O を加え、発熱させた。得られた混合物を暗所で室温で1時間かきまぜ、次に4時間を要して45℃へゆっくり暖めた。発泡が静まった時、反応物を60℃で16時間加熱した。得られた不透明な褐色溶液を H<sub>2</sub>O (700 ml) 次いで 10% NaOH 溶液で希釈した。得られた混合物を EtOAc (3×500 ml) で抽出した。有機相を別々に飽和食塩水 (3×150 ml) で洗い、合併し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、EtOAc の助けによりシリカゲルのパッドを通して濾過した。得られた褐色のオイルをカラムクロマトグラフィー (50% EtOAc / 50% ヘキサン から 80% EtOAc / 20% ヘキサン までの勾配) によって精製した。得られた黄色オイルは 0℃ で 72 時間を要して結晶化し、4-クロロ-N-メチル-2-ピリジンカルボサ

マイド (0.61 g, 5.3%) を得た。TLC (50% EtOAc / 50% ヘキサン) Rf 0.50;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.04 (d,  $J = 5.1 \text{ Hz}$ , 3H), 7.43 (dd,  $J = 5.4, 2.4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.96 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.44 (d,  $J = 5.1 \text{ Hz}$ , 1H),  $\text{CI-Ms m/z}$  173 [(M+H) $^+$ ]

【0061】

【化12】

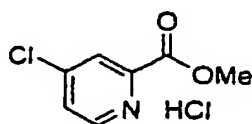


【0062】

ステップ 1b; ピコリン酸を経由する 4-クロロピリジン-2-カルボニルクロライド HCl 塩の合成 無水 DMF (6.0 ml) を 40~50°C の間で  $\text{SOCl}_2$  (180 ml) へ加えた。溶液をこの温度範囲内で 10 分かきまぜ、次にピコリン酸 (60.0 g, 487 mmol) を少しずつ 30 分間に加えた。得られた溶液を 72°C で (激しく  $\text{SO}_2$  発生) 16 時間加熱すると黄色の固体沈澱が生じた。得られた混合物を室温へ冷却し、トルエン (500 ml) で希釈し、200 ml へ濃縮した。このトルエン添加 / 濃縮プロセスを 2 回繰り返した。得られた殆ど乾燥した残渣を濾過し、固体をトルエン (2×200 ml) で洗い、高真空下 4 時間乾燥し、黄橙色固体として 4-クロロピリジン-2-カルボニルクロライド HCl 塩 (92.0 g, 89%) を得た。

【0063】

【化13】



【0064】

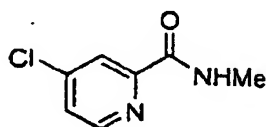
ステップ 2; 4-クロロピリジン-2-カルボン酸メチル HCl 塩の合成 無水 DMF (10.0 ml) を 40~48°C の間で  $\text{SOCl}_2$  (300 ml) へ加えた。溶液をこの温度範囲内で 10 分かきまぜ、次にピコリン酸 (100 g, 812 mmol) を 30 分間に加えた。得られた溶液を 72°C で (激しく  $\text{SO}_2$  発生) 16 時間加熱すると黄色の固体が生成した。得られた混合物を室温へ冷却し、トルエン (500 ml) で希釈し、200 ml へ濃縮した。トルエン添加 / 濃縮プロセスを 2 回繰り返した。得られた殆ど乾燥した残渣を濾過し、固体をトルエン (50 ml) で洗い、高真空下 4 時間乾燥し、灰白色固体として 4-クロロピリジン-2-カルボニルクロライド HCl 塩 (27.2 g, 16%) を得た。この物質は別にとって置いた。

## 【0065】

赤色の濾液へMeOH(200ml)へ内温を55℃に保つ速度で加えた。内容物を室温で45分かきまぜ、5℃へ冷却し、Et<sub>2</sub>O(200ml)を滴下して処理した。得られた固体を濾過し、Et<sub>2</sub>O(200ml)で洗い、減圧下35℃で乾燥し、4-クロロピリジン-2-カルボン酸メチルHCl塩を白色固体(110g, 65%)として得た。mp 108-112℃; <sup>1</sup>H-NMR(CDSO-d<sub>6</sub>) δ 3.88(s, 3H), 7.82(dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 8.08(d, J=2.2Hz, 1H), 8.68(d, J=5.5Hz, 1H), 10.68(br s, 1H); HPLCES-MS m/z 178 [(M+H)<sup>+</sup>]

## 【0066】

## 【化14】

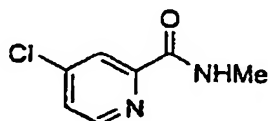


## 【0067】

ステップ3a; 4-クロロ-2-ピリジン-2-カルボン酸メチルから4-クロロ-N-メチル-2-ピリジンカルボキサミドの合成 0℃のMeOH(75ml)中の4-クロロ-2-ピリジンカルボン酸メチルHCl塩(89.0g, 428mmol)の懸濁液をTHF(1L)中の2.0Mメチルアミン溶液で内温を5℃以下に保つ速度で処理した。得られた混合物を3℃で5時間貯え、次に減圧濃縮した。得られた固体をEtOAc(1L)に懸濁し、濾過した。濾液を飽和食塩水(500ml)で洗い、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>), 減圧濃縮して淡黄色結晶として4-クロロ-N-メチル-2-ピリジンカルボキサミド(71.2g, 97%)を得た。mp 41-43℃; <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.81(s, 3H), 7.74(dd, J=5.1, 2.2Hz, 1H), 8.00(d, J=2.2, 1H), 8.61(d, J=5.1Hz, 1H), 8.85(br d, 1H); CI-MS m/z [(M+H)<sup>+</sup>]

## 【0068】

## 【化15】



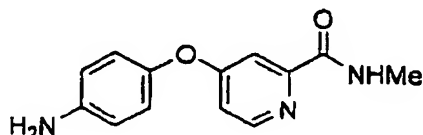
## 【0069】

ステップ3b; 4-クロロピリジン-2-カルボニルクロライドから4-クロロ-N-メチル-2-ピリジンカルボキサミドの合成 4-クロロピリジン-2-カルボニルクロラ



イドHCl塩(7.0g, 32.95mmol)を少しずつTHF(100ml)中の2.0Mメチルアミン溶液とMeOH(20ml)の0℃の混合液へ加えた。得られた混合物を3℃で4時間放置し、次に減圧濃縮した。得られた殆ど乾燥した固体をEtOAc(100ml)に懸濁し、濾過した。濾液を飽和NaCl溶液(2×100ml)で洗い、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、減圧濃縮して黄色結晶として4-クロロ-N-メチル-3-ピリジンカルボキサミド(4.95g, 88%)を得た。mp 37-40℃【0070】

## 【化16】



## 【0071】

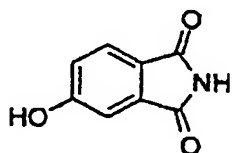
ステップ4; 4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリンの合成 無水DMF(150ml)中の4-アミノフェノール(9.60g, 88.0mmol)の溶液をカリウムt-ブトキサイド(10.29g, 91.7mmol)で処理し、赤味の褐色混合物を室温で2時間かきまぜた。中味を4-クロロ-N-メチル-2-ピリジンカルボキサミド(15.0g, 87.9mmol)とK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(6.50g, 47.0mmol)で処理し、80℃で8時間加熱した。混合物を室温で冷却し、EtOAc(500ml)と飽和食塩水(500ml)の間に分配した。水相をEtOAcで逆抽出した。合併した有機層を飽和食塩水(4×1000ml)で洗い、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、減圧濃縮した。得られた固体を減圧下35℃で3時間乾燥し、明るい褐色固体として4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリンを得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.77(d, J=4.8Hz, 3H), 5.17(br s, 2H), 6.64, 6.86(AA'BB' quartet, J=8.4Hz, 4H), 7.06(dd, J=5.5, 2.5Hz, 1H), 7.33(d, J=2.5Hz, 1H), 8.44(d, J=5.5Hz, 1H), 8.73(br d, 1H); HPLC ES-MS m/z [(M+H)<sup>+</sup>]

## 【0072】

A3. 求核性芳香族付加次いでニトロアレーン還元によるアニリン合成の一般的 方法。5-(4-アミノフェノキシ)イソインドリン-1,3-ジオンの合成。

## 【0073】

## 【化17】

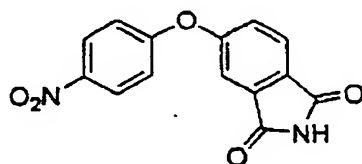


## 【0074】

ステップ1；5-ヒドロキシイソインドリン-1,3-ジオンの合成 濃AcOH (25 ml) 中の炭酸アンモニウム (5.28 g, 54.9 mmol) 混合物へ4-ヒドロキシフタル酸 (5.0 g, 27.45 mmol) をゆっくり加えた。得られた混合物を120℃で45分加熱し、次に明黄色透明混合物を160℃で2時間加熱した。得られた混合物を160℃に保ち、約15 ml に濃縮し、次に室温へ冷却し、1N NaOH 溶液でpH 10へ調節した。この混合物を0℃へ冷却し、1N HCl 溶液を用いてpH 5へゆっくり酸性化した。得られた沈澱を濾過し集め、減圧乾燥して生成物として淡黄色粉末として5-ヒドロキシイソインドリン1,3-ジオン (3.24 g, 72%) を得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.00-7.03 (m, 2H), 7.56 (d, J=9.3 Hz, 1H)

## 【0075】

## 【化18】

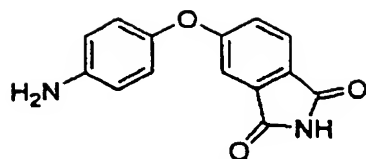


## 【0076】

ステップ2；5-(4-ニトロフェノキシ)イソインドリン-1,3-ジオンの合成 室温のDMF (40 ml) 中のNaH (1.1 g, 44.9 mmol) の攪拌下のスラリーへ、DMF (40 ml) 中の5-ヒドロキシイソインドリン-1,3-ジオン (3.2 g, 19.6 mmol) の溶液を滴下した。明黄緑色混合物を室温へ戻し、1時間かきまぜ、次に1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (2.67 g, 18.7 mmol) を3~4分割してシリンジを用いて加えた。得られた混合物を一夜70℃で加熱し、次に室温へ冷却し、水 (150 ml) でゆっくり希釈し、EtOAc (2×100 ml) で抽出した。合併した有機層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮して黄色固体として5-(4-ニトロフェノキシ)イソインドリン-1,3-ジオン (3.3 g, 62%) を得た。TLC (30% EtOAc / 70% ヘキサン) R<sub>f</sub> 0.28; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.32 (d, J=12 Hz, 2H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.89 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J=9 Hz, 2H), 11.43 (br s, 1H); CI-MS m/z [(M+H)<sup>+</sup>, 100%]

## 【0077】

## 【化19】



## 【0078】

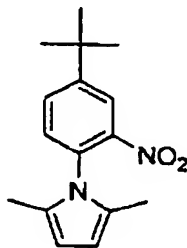
ステップ3；5-(4-アミノフェノキシ)イソインドリン1,3-ジオンの合成 濃AcOH(12ml)および水(0.1ml)中の5-(4-ニトロフェノキシ)イソインドリン-1,3-ジオン(0.6g, 2.11mmol)の溶液をアルゴン流下かきまぜ、その間鉄粉(0.59g, 55.9mmol)をゆっくり加えた。この混合物を室温で72時間かきまぜ、次に水(25ml)で希釈し、EtOAc(3×50ml)で抽出した。合併した有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、減圧濃縮して褐色固体として5-(4-アミノフェノキシ)イソインドリン-1,3-ジオン(0.4g, 75%)を得た。TLC(50%EtOAc/50%ヘキサン)Rf 0.27；<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ 5.14(br s, 2H), 6.62(d, J=8.7Hz, 2H), 6.84(d, J=8.7Hz, 2H), 7.03(d, J=2.1Hz, 1H), 7.23(dd, 1H), 7.75(d, J=8.4Hz, 1H), 11.02(s, 1H)；HPLCES-MS m/z 255 [(M+H)<sup>+</sup>, 100%]

## 【0079】

A4. ピロリルアニリン合成の一般的方法。5-t-ブチル-2-(2,5-ジメチルピロリル)アニリンの合成。

## 【0080】

## 【化20】



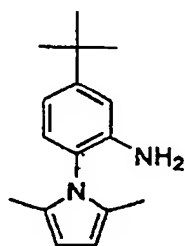
## 【0081】

ステップ1；1-(4-t-ブチル-2-ニトロフェニル)-2,5-ジメチルピロールの合成 シクロヘキサン(10ml)中の2-ニトロ-4-t-ブチルアニリン(0.5g, 2.57mmol)の溶液へ攪拌下シリンジを用いてAcOH(0.1ml)とアセトニルアセトン(0.299g, 2.63mmol)を加えた。反応混合物を120℃で72時間揮発分を共沸除去しながら加熱した。反応混合物を室温へ冷却し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10ml)で希釈し、1NHCl(15ml), 1N NaOH溶液(15ml)および飽和食塩水(15ml)で順次洗い、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、減圧濃縮した。得られたオ

レンジ褐色の固体をカラムクロマトグラフィー ( 60 g SiO<sub>2</sub> ; 67 EtOAc / 94 %ヘキサンから25 % EtOAc / 75 %ヘキサンまでの勾配 ) によって精製し、橙黄色固体として1 - ( 4 - t - ブチル - 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 5 - ジメチルピロール ( 0 . 34 g , 49 % ) を得た。TLC ( 15 % EtOAc / 85 %ヘキサン ) Rf 0 . 67 ; <sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) δ 1 . 34 ( s , 9H ) , 1 . 89 ( s , 6H ) , 5 . 84 ( s , 2H ) , 7 . 19 - 7 . 24 ( m , 1H ) , 7 . 62 ( dd , 1H ) , 7 . 88 ( d , J = 2 . 4 Hz , 1H ) ; CI - MS m / z 273 [ ( M + H )<sup>+</sup> , 50 % ]

【0082】

【化21】



【0083】

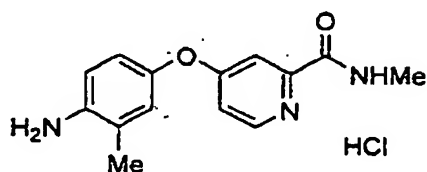
ステップ2 ; 5 - t - ブチル - 2 - ( 2 , 5 - ジメチルピロリル ) アニリンの合成 H<sub>2</sub> 雰囲気 ( バルーン ) 下の1 - ( 4 - t - ブチル - 2 - ニトロフェニル ) - 2 , 5 - ジメチルピロール ( 0 . 341 g , 1 . 25 mmol ) と、10 % Pd / C ( 0 . 056 g ) と、EtOAc ( 50 ml ) のスラリーを72時間かきまぜ、次にセライトのパッドを通して濾過した。濾液を減圧濃縮し、黄色固体として5 - t - ブチル - 2 - ( 2 , 5 - ジメチルピロリル ) アニリン ( 0 . 30 g , 99 % ) を得た。TLC ( 10 % EtOAc / 90 %ヘキサン ) Rf 0 . 43 ; <sup>1</sup>H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) δ 1 . 28 ( s , 9H ) , 1 . 87 - 1 . 91 ( m , 8H ) , 5 . 85 ( br s , 2H ) , 6 . 73 - 6 . 96 ( m , 3H ) , 7 . 28 ( br s , 1H )

【0084】

A5 . 求核芳香族置換によるアニリン類からアニリン類の一般的合成方法。4 - ( 2 - N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) - 2 - メチルアニリン塩酸塩の合成。

【0085】

【化22】



【0086】

乾燥ジメチルアセタミド ( 75 ml ) 中の4 - アミノ - 3 - メチルフェノール ( 5 . 45

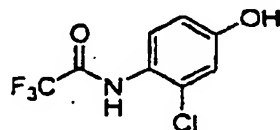
g, 44.25 mmol) の溶液をカリウム *t*-ブトキサイド (10.86 g, 96.7 mmol) で処理し、黒色混合物をフラスコが室温になるまで室温でかきまぜた。次に中味を 4-クロロ-N-メチル-2-ピリジンカルボキサマイド (方法 A2, ステップ 3b; 7.52 g, 44.2 mmol) で処理し、110°C で 8 時間加熱した。混合物を室温へ冷却し、水 (75 ml) で希釈した。有機層を EtOAc (5×100 ml) で抽出した。合併した有機層を飽和食塩水 (200 ml) で洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮した。残渣の黒色オイルを Et<sub>2</sub>O (50 ml) で処理し、超音波処理した。次に溶液を HCl (Et<sub>2</sub>O 中 1M, 100 ml) で処理し、室温で 5 分攪拌した。得られた暗ピンク色固体 (7.04 g, 24.1 mmol) を溶液から濾取し、使用前 0°C で嫌気性条件下で貯蔵した。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.41 (s, 3H), 2.78 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 4.93 (br s, 2H), 7.19 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 5.5, 2.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.99 (q, J = 4.8 Hz, 1H)

#### 【0087】

A6. N-保護、求核芳香族置換および脱保護によるヒドロキシアニリン類からアニリン類の一般的合成方法。4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-2-クロロアニリンの合成。

#### 【0088】

##### 【化23】



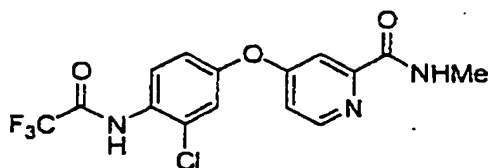
#### 【0089】

ステップ 1; 3-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)フェノールの合成 鉄 (3.24 g, 58.00 mmol) をかきまぜながら TFA (200 ml) へ加えた。このスラリーへ 2-クロロ-4-ニトロフェノール (10.0 g, 58.0 mmol) と無水トリフルオロ酢酸 (20 ml) を加えた。この灰色スラリーを室温で 6 日かきまぜた。溶液から鉄を濾過し、残りの物質を減圧濃縮した。得られた灰色固体を水 (20 ml) に溶かした。得られた黄色の溶液へ飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (50 ml) を加えた。溶液から沈澱した固体は除去した。生成物が溶液から見えるように分離するまで (ミニバイアルを使用して決定) 濾液を NaHCO<sub>3</sub> 溶液で処理した。僅かに濁った黄色溶液を EtOAc (3×125 ml) で抽出した。合併した有機層を飽和 NaCl 溶液 (125 ml) で洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮した。<sup>1</sup>H-NMR はニトロフェノール出発物質と、所望生成物 3-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)

フェノールの 1 : 1 比であることを示した。粗製物質をさらに精製することなく次のステップに用いた。

【0090】

【化24】

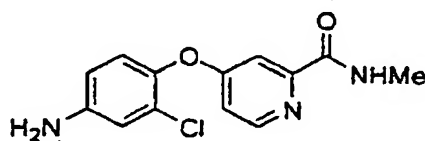


【0091】

ステップ2；4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-2-クロロフェニル(2,2,2-トリフルオロ)アセタミドの合成 乾燥ジメチルアセタミド(50 ml)中の粗製3-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)フェノール(5.62 g, 23.46 mmol)の溶液をカリウムt-ブトキシド(5.16 g, 45.98 mmol)で処理し、褐色混合物をフラスコが室温へ冷めるまで室温でかきまぜる。得られた混合物を4-クロロ-N-メチル-2-ピリジンカルボキサミド(方法A2, ステップ3b; 1.99 g, 11.7 mmol)で処理し、100°Cでアルゴン下4日加熱した。黒色の反応混合物を室温へ冷却し、次に冷水(100 ml)へ注いだ。混合物をEtOAc(3×75 ml)で抽出し、合併した有機層を減圧濃縮した。残渣の褐色オイルをカラムグロマトグラフィー(20% EtOAc / 石油エーテルから40% EtOAc / 石油エーテルまでの勾配)により精製し、黄色固体として4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-2-クロロフェニル-(2,2,2-トリフルオロ)アセタミド(8.59 g, 23.0 mmol)を得た。

【0092】

【化25】



【0093】

ステップ3；4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-2-クロロアニリンの合成 乾燥4-ジオキサン(20 ml)中の粗製4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-2-クロロフェニル-(2,2,2-トリフルオロ)アセタミド(8.59 g, 23.0 mmol)溶液を1N NaOH溶液(20 ml)で処理した。この褐色溶液を8時間攪拌し、この溶液へEtOAc(40 ml)を加えた。緑色の有機層をEtOAc(3×40 ml)で抽出し、そして溶媒を濃縮し、放置により固化する緑色オイルとして4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-2-クロロアニリン(2.86 g, 10.30 mmol)を得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.77 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 5.51 (s, 2H),

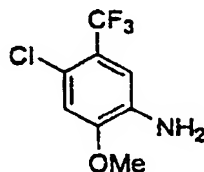
6.60 (dd,  $J = 8.5, 2.6$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 2.6, 1$  H), 7.03 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J = 5.5, 2.6$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 8.46 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 8.75 (q,  $J = 4.8$  Hz, 1H)

【0094】

A7. アシル化アニリンの脱保護のための一般的方法。4-クロロ-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンの合成。

【0095】

【化26】



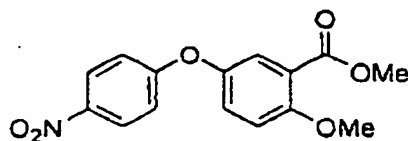
【0096】

6M HCl 溶液 (24 ml) 中の 3-クロロ-6-(N-アセチル)-4-(トリフルオロメチル)アニソール (4.00 g, 14.95 mmol) を還流温度へ 1 時間加熱した。得られた溶液を室温へ冷却し、その間に僅かに固化した。得られた混合物を水 (20 ml) で希釈し、溶液が塩基性になるまで固体 NaOH と飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液の混合物で処理した。有機層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×50 ml) で抽出し、合併した有機層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮し、褐色オイルとして 4-クロロ-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリン (3.20 g, 14.2 mmol) を得た。<sup>1</sup>H-NMR (DM SO-d<sub>6</sub>) δ 3.84 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 7.01 (s, 2H)

A8. ω-アルコキシ-ω-カルボキシフェニルアニリンの一般合成法。4-(3-(N-メチルカルバモイル)-4-メトキシフェノキシ)アニリンの合成。

【0097】

【化27】

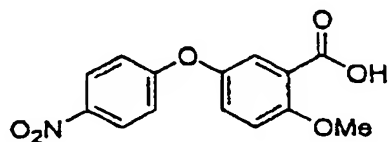


【0098】

ステップ1; 4-(3-メトキシカルボニル-4-メトキシフェノキシ)-1-ニトロベンゼン 4-(3-カルボキシ-4-ヒドロキシフェノキシ)-1-ニトロベンゼン (方法 A13, ステップ1に記載したのと類似の態様で 2, 5-ジヒドロキシ安息香酸から製造; 12 mmol) のアセトン (50 ml) 溶液へ K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 g) とジメチル硫酸 (3.5 ml) を加えた。得られた混合物を還流温度で一晩加熱し、室温へ冷却し、セラ

イトのパッドを通して濾過した。得られた溶液を減圧濃縮し、 $\text{SiO}_2$ に吸収し、カラムクロマトグラフィー(50% EtOAc / 50%ヘキサン)により精製し、黄色粉末として4-(3-メトキシカルボニル-4-メトキシフェノキシ)-1-ニトロベンゼン(3g)を得た。mp 115 - 118°C 【0099】

【化28】

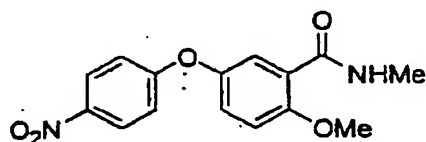


【0100】

ステップ2; 4-(3-カルボキシ-4-メトキシフェノキシ)-1-ニトロベンゼン MeOH (45 ml) 中4-(3-メトキシカルボニル-4-メトキシフェノキシ)-1-ニトロベンゼン(1.2g)とKOH(0.33g)と水(5ml)の混合物を室温で一晩攪拌し、次に還流温度で4時間加熱した。得られた混合物を室温へ冷却し、減圧濃縮した。残渣を水(50ml)に溶かし、水性混合物を1N HCl溶液で酸性とした。得られた混合物をEtOAc(50ml)で抽出した。有機層を乾燥( $\text{MgSO}_4$ )し、減圧濃縮して4-(3-カルボキシ-4-メトキシフェノキシ)-1-ニトロベンゼン(1.04g)を得た。

【0101】

【化29】



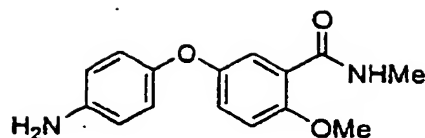
【0102】

ステップ3; 4-(3-(N-メチルカルバモイル)-4-メトキシフェノキシ)-1-ニトロベンゼン  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 ml) 中の4-(3-カルボキシ-4-メトキシフェノキシ)-1-ニトロベンゼン(0.50g, 1.75 mmol)溶液へ $\text{SOCl}_2$  (0.64 ml, 8.77 mmol)を少しずつ加えた。得られた溶液を還流温度で18時間加熱し、室温へ冷却し、減圧濃縮した。得られた黄色固体を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml)に溶かし、得られた溶液をメチルアミン溶液(THF中2.0M, 3.5 ml, 7.03 mmol)で少しずつ処理(注意: ガス発生)し、室温で4時間かきまぜた。得られた混合物を1N NaOH溶液で処理し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (23 ml)で抽出した。有機層を乾燥し、減圧乾燥して黄色固体として4-(3-N-メチルカルバモイル)-4-メトキシフェノキシ)-1-ニトロベンゼン(0.50g, 95%)を得た。

【0103】

【化30】



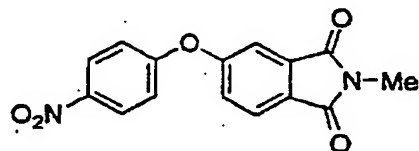


## 【0104】

ステップ4；4-(3-(N-メチルカルバモイル)-4-メトキシフェノキシ)アニリン EtOH (55 ml) 中の4-(3-(N-メチルカルバモイル)-4-メトキシフェノキシ)-1-ニトロベンゼン (0.78 g, 2.60 mmol) と、10% Pd/C (0.20 g) のスラリーを  $H_2$  1気圧 (バルーン) のもとで2.5日攪拌し、セライトのパッドを通して濾過した。得られた溶液を減圧濃縮し、灰白色固体として4-(3-(N-メチルカルバモイル)-4-メトキシフェノキシ)アニリン (0.68 g, 96%) を得た。TLC (0.1% Et<sub>3</sub>N / 99.9% EtOAc) Rf 0.36 A9. ω -アルキルフタリイミド含有アニリンの一般的合成方法。5-(4-アミノフェノキシ)-2-メチルイソインドリン-1,3-ジオンの合成。

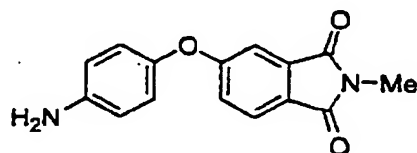
## 【0105】

## 【化31】



ステップ1；5-(4-ニトロフェノキシ)-2-メチルイソインドリン-1,3-ジオンの合成 DMF (15 ml) 中5-(4-ニトロフェノキシ)イソインドリン-1,3-ジオン (A3ステップ2；1.0 g, 3.52 mmol) と NaH (0.13 g, 5.27 mmol) のスラリーを室温で1時間攪拌し、コウ化メチル (0.3 ml, 4.57 mmol) で処理した。得られた混合物を室温で一夜攪拌し、0℃へ冷却し、水 (10 ml) で処理した。得られた固体を集め、減圧乾燥し、明黄色固体として5-(4-ニトロフェノキシ)-2-メチルイソインドリン-1,3-ジオン (0.87 g, 83%) を得た。TLC (35% EtOAc / 65% ヘキサン) Rf 0.61 【0106】

## 【化32】



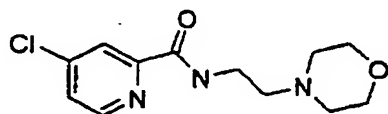
## 【0107】

ステップ2；5-(4-アミノフェノキシ)-2-メチルイソインドリン-1,3-ジオンの合成 MeOH 中のニトロフェノキシ-2-メチルイソインドリン-1,3-ジオン

( 0 . 8 7 g , 2 . 7 8 m m o l ) と 1 0 % P d / C ( 0 . 1 0 g ) のスラリーを  $H_2$  1 気圧 ( バルーン ) 下で一夜攪拌した。得られた混合物をセライトのパッドを通して濾過し、減圧濃縮した。得られた黄色固体を E t O A c ( 3 m l ) に溶かし、 $SiO_2$  の詰物を通して濾過し ( 6 0 % E t O A c / 4 0 % ヘキサン ) 黄色固体として 5 - ( 4 - アミノフェノキシ ) - 2 - メチルイソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 0 . 6 7 g , 8 6 % ) を得た。T L C ( 4 0 % E t O A c / 6 0 % ヘキサン ) R f 0 . 2 7 【 0 1 0 8 】  
 A 1 0 .  $\omega$  - アルコキシカルボニルアリール前駆体のアミンとの反応を経由する  $\omega$  - カルバモイルアリールアニリン類の一般的合成法。4 - ( 2 - ( N - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) カルバモイル ) ピリジルオキシ ) アニリンの合成。

【 0 1 0 9 】

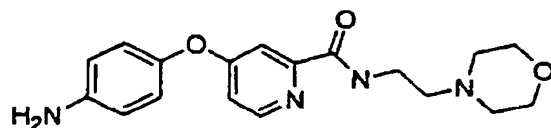
【 化 3 3 】



【 0 1 1 0 】

ステップ 1 ; 4 - クロロ - 2 - ( N - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) カルバモイル ) ピリジンの合成 T H F ( 2 0 m l ) 中の 4 - クロロピリジン - 2 - カルボン酸メチル H C l 塩 ( 方法 A 2 , ステップ 2 ; 1 . 0 1 g , 4 . 8 6 m m o l ) の溶液へ 4 ( 2 - アミノエチル ) モルホリン ( 2 . 5 5 m l , 1 9 . 4 m m o l ) を滴下し、得られた溶液を還流温度で 2 0 時間加熱し、室温へ冷却し、水 ( 5 0 m l ) で処理した。得られた混合物を E t O A c ( 5 0 m l ) で抽出した。有機層を乾燥 (  $MgSO_4$  ) し、減圧濃縮し、黄色オイルとして 4 - クロロ - 2 - ( N - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) カルバモイル ) ピリジン ( 1 . 2 5 g , 9 5 % ) を得た。T L C ( 1 0 % M e O H / 9 0 % E t O A c ) R f 0 . 5 0 【 0 1 1 1 】

【 化 3 4 】



【 0 1 1 2 】

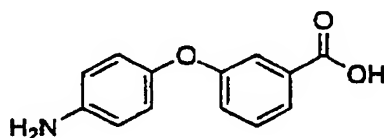
ステップ 2 ; 4 - ( 2 - ( N - 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) カルバモイル ) ピンジルオキシ ) アニリンの合成 D M F ( 8 m l ) 中の 4 - アミノフェノール ( 0 . 4 9 g , 4 . 5 2 m m o l ) とカリウム t - ブトキサイド ( 0 . 5 3 g , 4 . 7 5 m m o l ) の溶液を室温で 2 時間かきまぜ、次に 4 - クロロ - 2 - ( N - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) カルバモイル ) ピリジン ( 1 . 2 2 g , 4 . 5 2 m m o l ) および  $K_2CO_3$  ( 0 . 3 1 g , 2 . 2 6 m m o l ) で順次処理した。得られた混合物を 7 5 ° C で一夜加熱し、室温へ冷却し、E t O A c ( 2 5 m l ) と飽和 N a C l 溶液 ( 2 5 m l ) の間に分離した。

水相をEtOAc (25 ml) で逆抽出し、合併した有機層を飽和NaCl溶液 (3×25 ml) で洗い、減圧濃縮した。得られた褐色固体をカラムクロマトグラフィー (58 g; 100% EtOAc から 25% MeOH / 75% EtOAc までの勾配) により精製し、4 - (2 - (N - モルホリン - 4 - イルエチル) カルバモイル) ピリジリオキシ) アニリン (1.0 g, 65%) を得た。TLC (10% MeOH / 90% EtOAc) Rf 0.32 【0113】

A11. ニトロアレーンのアリールアミンへの一般的還元方法。4 - (3 - カルボキシフェノキシ) アニリンの合成。

【0114】

【化35】



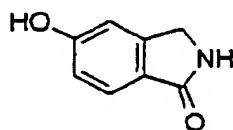
MeOH (120 ml) 中の 4 - (3 - カルボキシフェノキシ) - 1 - ニトロベンゼン (5.38 g, 20.7 mmol) と 10% Pd/C (0.50 g) のスラリーを H<sub>2</sub> 雰囲気下 (バルーン) 2 日攪拌した。得られた混合物をセライトのパッドを通して濾過し、減圧濃縮して 4 - (3 - カルボキシフェノキシ) アニリンを褐色固体 (2.26 g, 48%) として得た。TLC (10% MeOH / 90% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) Rf 0.44 (縞状)

【0115】

A12. イソインドリノン含有アニリンの一般的合成法。4 - (1 - オキシイソインドリン - 5 - イルオキシ) アニリンの合成。

【0116】

【化36】

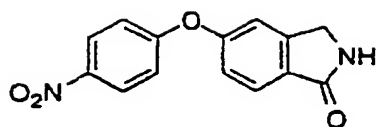


【0117】

ステップ1; 5 - ヒドロキシイソインドリン - 1 - オンの合成 AcOH (500 ml) 中の 5 - ヒドロキシフタルイミド (19.8 g, 121 mmol) 溶液へ亜鉛末 (47.6 g, 729 mmol) をゆっくりと分けて加え、次に混合物を還流温度で 40 分加熱し、熱時濾過し、減圧濃縮した。この反応を同じスケールで繰り返し、合併した油状残渣をカラムクロマトグラフィー (1.1 kg SiO<sub>2</sub>; 60% EtOAc / 40% ヘキサンから 25% MeOH / 75% EtOAc までの勾配) により精製し、5 - ヒドロキシイソインドリン - 1 - オン (3.77 g) を得た。TLC (100% EtOAc) Rf 0.17; HPLCES - MS m/z [(M+H)<sup>+</sup>]

【0118】

【化37】

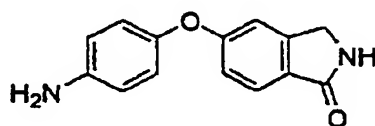


【0119】

ステップ2; 4-(1-イソインドリン-5-イルオキシ)-1-ニトロベンゼン DMF 中 NaH (0.39 g, 16.1 mmol) のスラリーへ 0℃ で 5-ヒドロキシイソインドリン-1-オン (2.0 g, 13.4 mmol) を少しずつ加えた。得られたスラリーを室温まで暖め、45 分間攪拌し、次に 4-フルオロ-1-ニトロベンゼンを加え、70℃ で 3 時間加熱した。混合物を 0℃ へ冷却し、沈澱が生ずるまで水を滴下した。得られた固体を集め、暗黄色固体として 4-(1-イソインドリン-5-イルオキシ)-1-ニトロベンゼン (3.23 g, 89%) を得た。TLC (100% EtOAc) Rf 0.35

【0120】

【化38】



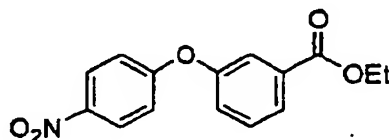
【0121】

ステップ3; 4-(1-オキソイソインドリン-5-イルオキシ)アニリン EtOH (50 ml) 中の 4-(1-イソインドリン-5-イルオキシ)-1-ニトロベンゼン (2.12 g, 7.8 mmol) と、10% Pd/C (0.20 g) のスラリーを H<sub>2</sub> 雰囲気下 (バルーン) 4 時間攪拌し、セライトのパッドを通して濾過した。濾過を減圧濃縮し、4-(1-オキソイソインドリン-5-イルオキシ)アニリンを暗黄色固体として得た。TLC (100% EtOAc) Rf 0.15

【0122】  
A13. EDCI 仲介アミド生成続いてニトロアレーン還元を経由する ω-カルバモイルアニリンの一般的合成法。4-(3-N-メチルカルバモイルフェノキシ)アニリンの合成。

【0123】

【化39】



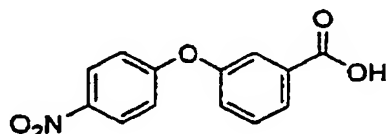
【0124】

ステップ1; 4-(3-エトキシカルボニルフェノキシ)-1-ニトロベンゼンの合成 D

MF ( 125 ml ) 中の 4 - フルオロ - 1 - ニトロベンゼン ( 16 ml , 150 mmol ) と、3 - ヒドロキシ安息香酸エチル ( 25 g , 150 mmol ) と、 $K_2CO_3$  ( 41 g , 300 mmol ) の混合物を還流温度で一夜加熱し、室温へ冷却し、水 ( 250 ml ) で処理した。得られた混合物を EtOAc (  $3 \times 150$  ml ) で抽出し、合併した有機層を水 (  $3 \times 100$  ml ) と飽和 NaCl 溶液 (  $2 \times 100$  ml ) で順次洗い、乾燥 (  $MgSO_4$  ) し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( 10% EtOAc / 90% ヘキサン ) により精製し、オイルとして 4 - ( 3 - エトキシカルボニルフェノキシ ) - 1 - ニトロベンゼン ( 38 g ) を得た。

【0125】

【化40】

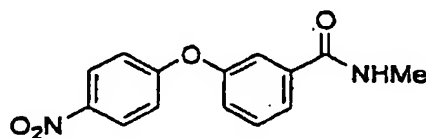


【0126】

ステップ2 ; 4 - ( 3 - カルボキシフェノキシ ) - 1 - ニトロベンゼンの合成 3 : 1 THF / 水溶液 ( 75 ml ) 中の 4 - ( 3 - エトキシカルボニルフェノキシ ) - 1 - ニトロベンゼン ( 5.14 g , 17.9 mmol ) の激しくかきまぜた混合物へ水 ( 36 ml ) 中の  $LiOH \cdot H_2O$  ( 1.50 g , 35.8 mmol ) 溶液を加えた。得られた混合物を 50℃ で一夜加熱し、室温へ冷却し、減圧濃縮し、1M HCl 溶液で pH 2 へ調節した。得られた明黄色固体を濾取し、ヘキサンで洗い、4 - ( 3 - カルボキシフェノキシ ) - 1 - ニトロベンゼン ( 4.40 g , 95% ) を得た。

【0127】

【化41】



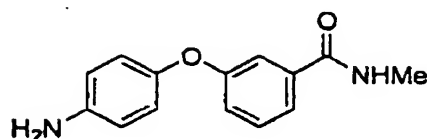
【0128】

ステップ3 ; 4 - ( 3 - ( N - メチルカルバモイル ) フェノキシ ) - 1 - ニトロベンゼン  $CH_2Cl_2$  ( 45 ml ) 中の 4 - ( 3 - カルボキシフェノキシ ) - 1 - ニトロベンゼン ( 3.72 g , 14.4 mmol ) と、EDCI  $\cdot$  HCl ( 3.63 g , 18.6 mmol ) と、N - メチルモルホリン ( 1.6 ml , 14.5 mmol ) の混合物を室温で3日攪拌し、次に減圧濃縮した。残渣を EtOAc ( 50 ml ) に溶かし、混合物を 1M HCl 溶液 ( 50 ml ) で抽出した。水層を EtOAc (  $2 \times 50$  ml ) で逆抽出し、合併した有機層を飽和 NaCl 溶液 ( 50 ml ) で洗い、乾燥 (  $MgSO_4$  ) し、減圧濃縮し、

オイルとして 4 - ( 3 - ( N - メチルカルバモイル ) フェノキシ ) - 1 - ニトロベンゼン ( 1 . 8 9 g ) を得た。

【 0 1 2 9 】

【 化 4 2 】



【 0 1 3 0 】

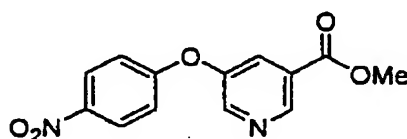
ステップ 4 ; 4 - ( 3 - ( N - メチルカルバモイル ) フェノキシ ) アニリンの合成 EtOAc ( 2 0 m l ) 中の 4 - ( 3 - ( N - メチルカルバモイル ) フェノキシ ) - 1 - ニトロベンゼン ( 1 . 8 9 g , 6 . 9 5 m m o l ) と 1 0 % Pd / C ( 0 . 2 4 g ) のスラリーを H<sub>2</sub> 雰囲気下 ( バルーン ) 一夜攪拌した。得られた混合物をセライトのパッドを通して濾過し、減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー ( 5 % MeOH / 9 5 % CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ) により精製した。得られたオイルは真空下一夜で固化し、黄色固体として 4 - ( 3 - ( N - メチルカルバモイル ) フェノキシ ) アニリン ( 0 . 9 5 g , 5 6 % ) を与えた。

【 0 1 3 1 】

A 1 4 . EDCI 仲介アミド生成続いてニトロアレーン還元を経由する ω - カルバモイルアニリンの合成。4 - ( 3 - ( 5 - メトキシカルボニル ) ピリジルオキシ ) アニリンの合成。

【 0 1 3 2 】

【 化 4 3 】

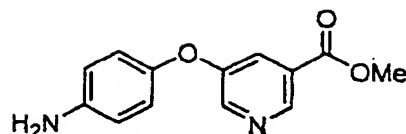


【 0 1 3 3 】

ステップ 1 ; 4 - ( 3 - ( 5 - メトキシカルボニル ) ピリジルオキシ ) - 1 - ニトロベンゼンの合成 DMF ( 2 0 m l ) 中の NaH ( 0 . 6 3 g , 2 6 . 1 m m o l ) のスラリーへ DMF ( 1 0 m l ) 中の 5 - ヒドロキシニコチン酸メチル ( 2 . 0 g , 1 3 . 1 m m o l ) を加えた。得られた混合物を DMF ( 1 0 m l ) 中の 4 - フルオロニトロベンゼン ( 1 . 4 m l , 1 3 . 1 m m o l ) 溶液へ加え、7 0 °C で一夜加熱し、室温へ冷却し、MeOH ( 5 m l ) 次いで水 ( 5 0 m l ) で処理した。得られた混合物を EtOAc ( 1 0 0 m l ) で抽出し、有機層を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( 3 0 % EtOAc / 7 0 % ヘキサン ) により精製し、4 - ( 3 - ( 5 - メトキシカルボニル ) ピリジルオキシ ) - 1 - ニトロベンゼン ( 0 . 6 0 g ) を得た。

【 0 1 3 4 】

## 【化 4 4】



## 【0135】

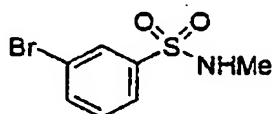
ステップ2；4-(3-(5-メトキシカルボニル)ピリジルオキシ)アニリンの合成 MeOH/EtOAc 中 4-(3-(5-メトキシカルボニル)ピリジルオキシ)-1-ニトロベンゼン (0.60 g, 2.20 mmol) および 10% Pd/C のスラリーを  $H_2$  雰囲気下 (バルーン) 72 時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾液は減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc / 90% ヘキサン から 30% EtOAc / 70% への勾配) により精製し、4-(3-(5-メトキシカルボニル)ピリジルオキシ)アニリン (0.28 g, 60%) を得た。 $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  3.92 (s, 3H), 6.71 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.87 (d, 1H)

## 【0136】

A15. 求電子性ニトロ化次いで還元によるアニリンの合成。4-(3-メチルスルファモイルフェノキシ)アニリンの合成。

## 【0137】

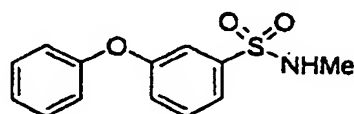
## 【化 4 5】



ステップ1；N-メチル-3-ブロモベンゼンスルホンアミドの合成 THF (15 ml) 中の 3-ブロモベンゼンスルホニルクロライド (2.5 g, 11.2 mmol) 溶液へ  $^{\circ}C$  においてメチルアミン (THF 中 2.0 M; 28 ml, 56 mmol) を加えた。得られた溶液を室温へ暖め、室温で一夜攪拌した。得られた混合物を EtOAc (25 ml) と 1M HCl 溶液 (25 ml) 間で分離し、水相を EtOAc (2×25 ml) で逆抽出した。合併した有機層を水 (2×25 ml) と飽和 NaCl 溶液 (25 ml) で順次洗い、乾燥 ( $MgSO_4$ ) し、減圧濃縮し、白色固体として N-メチル-3-ブロモベンゼンスルホンアミド (2.8 g, 99%) を得た。

## 【0138】

## 【化 4 6】

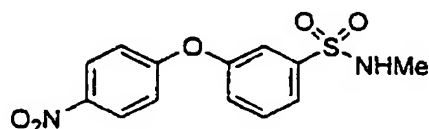


## 【0139】

ステップ2；4 - ( 3 - ( N - メチルスルファモイル ) フェニルオキシ ) ベンゼンの合成 DMF ( 25 ml ) 中のフェノール ( 1.9 g , 20 mmol ) と、 $K_2CO_3$  ( 6.0 g , 40 mmol ) と、CuI ( 4 g , 20 mmol ) のスラリーへ N - メチル - 3 - ブロモベンゼンスルホンアミド ( 2.5 g , 10 mmol ) を加え、得られた混合物を還流温度で一夜攪拌し、室温へ冷却し、EtOAc ( 50 ml ) と 1N HCl 溶液 ( 50 ml ) の間で分離した。水層を EtOAc ( 2×50 ml ) で逆抽出し、合併した有機相を水 ( 2×50 ml ) と飽和 NaCl 溶液 ( 50 ml ) で順次洗い、乾燥 ( $MgSO_4$ ) し、減圧濃縮した。残渣のオイルをカラムクロマトグラフィー ( 30% EtOAc / 70% ヘキサン ) により精製し、4 - ( 3 - ( N - メチルスルファモイル ) フェノキシ ) ベンゼン ( 0.30 g ) を得た。

## 【0140】

## 【化47】

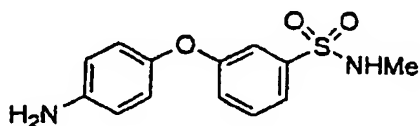


## 【0141】

ステップ3；4 - ( 3 - ( N - メチルスルファモイル ) フェニルオキシ ) - 1 - ニトロベンゼンの合成 TFA ( 6 ml ) 中の 4 - ( 3 - ( N - メチルスルファモイル ) フェニルオキシ ) ベンゼン ( 0.30 g , 1.14 mmol ) 溶液へ  $NaNO_2$  ( 0.097 g , 1.14 mmol ) を5分にわたって少しずつ加えた。得られた溶液を - 10℃で1時間かきまぜ、室温へ暖め、減圧濃縮した。残渣を EtOAc ( 10 ml ) と水 ( 10 ml ) の間で分離し、有機相を水 ( 10 ml ) と飽和 NaCl 溶液 ( 10 ml ) で順次洗い、乾燥 ( $MgSO_4$ ) し、減圧濃縮して 4 - ( 3 - ( N - メチルスルファモイル ) フェニルオキシ ) - 1 - ニトロベンゼン ( 0.20 g ) を得た。この物質はさらに精製することなく次のステップで使用した。

## 【0142】

## 【化48】



## 【0143】

ステップ4；4 - ( 3 - ( N - メチルスルファモイル ) フェニルオキシ ) アニリンの合成 EtOAc ( 20 ml ) 中の 4 - ( 3 - ( N - メチルスルファモイル ) フェニルオキシ ) - 1 - ニトロベンゼン ( 0.30 g ) と 10% Pd / C ( 0.030 g ) のスラリーを  $H_2$



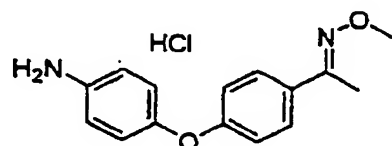
雰囲気下 ( バルーン ) 一夜攪拌した。得られた混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( 30% EtOAc / 70% ヘキサン ) により精製し、4 - ( 3 - ( N - メチルスルファモイル ) フェニルオキシ ) アニリン ( 0.070 g ) を得た。

【0144】

A16.  $\omega$ -ケトンの修飾。4 - ( 4 - ( 1 - ( N - メトキシ ) イミノエチル ) フェノキシ ) アニリン HCl 塩の合成。

【0145】

【化49】



【0146】

4 - ( 4 - アセチルフェノキシ ) アニリン HCl 塩 ( 方法 A13 , ステップ 4 に類似の態様で製造 ; 1.0 g , 3.89 mmol ) の EtOH ( 10 ml ) とピリジン ( 1.0 ml ) 混液中のスラリーへ O - メチルヒドロキシルアミン HCl 塩 ( 0.65 g , 7.78 mmol , 2.0 当量 ) を加えた。得られた混合物を還流温度で 30 分間加熱し、室温へ冷却し、減圧濃縮した。得られた固体を水 ( 10 ml ) とこね、水で洗い、黄色固体として 4 - ( 4 - ( 1 - ( N - メトキシ ) イミノエチル ) フェノキシ ) アニリン HCl 塩 ( 0.85 g ) を得た。TLC ( 50% EtOAc / 50% 石油エーテル ) Rf 0.78 ;  $^1\text{H}$ -NMR ( DMSO- $d_6$  )  $\delta$  3.90 ( s , 3H ) , 5.70 ( s , 3H ) ; HPLC -

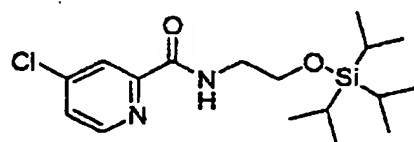
MS m/z [ ( m + H )  $^+$  ]

【0147】

A17. N - (  $\omega$ -シリルオキシアルキル ) アミドの合成。4 - ( 4 - ( 2 - ( N - 2 - トリイソプロピルシリロキシ ) エチルカルバモイル ) ピリジルオキシ ) アニリンの合成。

【0148】

【化50】



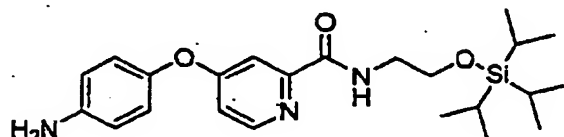
【0149】

ステップ 1 ; 4 - クロロ - N - ( 2 - トリイソプロピルシリルオキシ ) エチルピリジン - 2 - カルボキサミド 無水 DMF ( 7 ml ) 中の 4 - クロロ - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピリジン - 2 - カルボキサミド ( 方法 A2 , ステップ 3 b に類似の態様で製造 ; 1.5 g , 7.5 mmol ) 溶液へトリイソプロピルシリルクロライド ( 1.59 g ,

8.2 mmol), 1.1当量)とイミダゾール(1.12 g, 16.4 mmol, 2.2当量)を加えた。得られた黄色溶液を室温で3時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣を水(10 ml)とEtOAc(10 ml)の間で分離し、水相をEtOAcで抽出した。合併した有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、減圧濃縮し、オレンジ色オイルとして4-クロロ-2-(N-(2-トリイソプロピルシリルオキシ)エチル)ピリジンカルボキサマイド(2.32 g, 88%)を得た。このものはさらに精製することなく次のステップに使用した。

【0150】

【化51】



【0151】

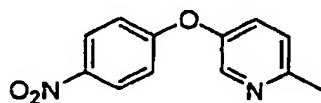
ステップ2; 4-(4-(2-(N-(2-トリイソプロピルシリルオキシ)エチルカルバモイル)ピリジルオキシ)アニリン 無水DMF(8 ml)中の4-ヒドロキシアニリン(0.70 g, 6.0 mmol)溶液へカリウムp-t-ブトキサイド(0.67 g, 6.0 mmol, 1当量)を一時に加えた(発熱した)。この混合物が室温へ冷えた時、DMF(4 ml)中の4-クロロ-2-(N-(2-トリイソプロピルシリルオキシ)エチル)ピリジンカルボキサマイド(2.32 g, 6 mmol, 1当量)を加え、次いでK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.42 g, 3.0 mmol, 0.50当量)を加えた。得られた混合物を氷水浴で0℃へ冷し、次に水(約1 ml)をゆっくり滴下した。有機層をEtOAc(3×10 ml)で抽出し、合併した有機層を飽和NaCl溶液(20 ml)で洗い、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、減圧濃縮した。褐色の油状残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>, 30% EtOAc / 70% 石油エーテル)で精製し、褐色オイルとして4-(4-(2-(N-(2-トリイソプロピルシリルオキシ)エチルカルバモイル)ピリジルオキシ)アニリン(0.99 g, 38%)を得た。

【0152】

A18. 2-エチルピリジンの酸化を経由する2-ピリジンカルボキシレートエステルの合成。4-(5-(2-メトキシカルボニル)ピリジルオキシ)アニリンの合成。

【0153】

【化52】



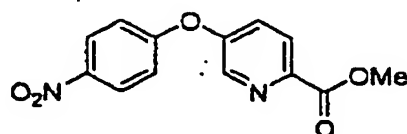
【0154】

ステップ1; 4-(5-(2-メチル)ピリジルオキシ)-1-ニトロベンゼン DMF(1

00 ml) 中 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリジン ( 10.0 g , 91.6 mmol ) 、  
1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン ( 9.8 ml , 91.6 mmol , 1 当量 ) 、  $K_2CO_3$  ( 25 g , 183 mmol , 2.0 当量 ) の混合物を還流温度で一夜加熱した。得ら  
れた混合物を室温へ冷却し、水 ( 200 ml ) で処理し、。EtOAc ( 3×100 ml  
l ) で抽出した。合併した有機層を水 ( 2×100 ml ) および飽和 NaCl 溶液 ( 10  
0 ml ) で順次洗い、乾燥 (  $MgSO_4$  ) し、減圧濃縮し、褐色固体として 4 - ( 5 -  
( 2 - メチル ) ピリジルオキシ ) - 1 - ニトロベンゼン ( 12.3 g ) を得た。

【0155】

【化53】

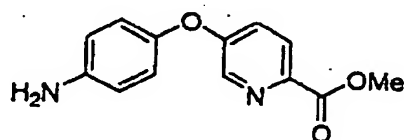


【0156】

ステップ2 ; 4 - ( 5 - ( 2 - メトキシカルボニル ) ピリジルオキシ ) - 1 - ニトロベン  
ゼンの合成 ピリジン ( 20 ml ) 中 4 - ( 5 - ( 2 - メチル ) ピリジルオキシ ) - 1 - ニ  
トロベンゼン ( 1.70 g , 7.39 mmol ) と二酸化セレン ( 2.50 g , 22.2  
mmol , 3.0 当量 ) の混合物を還流温度で5時間加熱し、室温へ冷却した。得られた  
スラリーを濾過し、減圧濃縮した。残渣を MeOH ( 100 ml ) に溶かし、溶液を濃 H  
Cl 溶液 ( 7 ml ) で処理し、次に還流温度で3時間加熱し、室温へ冷却し、減圧濃縮し  
た。残渣を EtOAc ( 50 ml ) と 1N NaOH ( 50 ml ) の間で分離した。水層を  
EtOAc ( 2×50 ml ) で抽出し、合併した有機層を水 ( 2×50 ml ) と飽和 NaCl  
l 溶液 ( 50 ml ) で順次洗い、乾燥 (  $MgSO_4$  ) し、減圧濃縮した。残渣をカラムク  
ロマトグラフィー (  $SiO_2$  , 50% EtOAc / 50% ヘキサン ) により精製し、4 -  
( 5 - ( 2 - メトキシカルボニル ) ピリジルオキシ ) - 1 - ニトロベンゼン ( 0.70  
g ) を得た。

【0157】

【化54】



【0158】

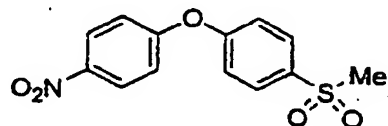
ステップ3 ; 4 - ( 5 - ( 3 - メトキシカルボニル ) ピリジルトキシ ) アニリン の合成 E  
tOAc ( 20 ml ) と MeOH ( 5 ml ) の混液中の 4 - ( 5 - ( 2 - メトキシカルボ  
ニル ) ピリジルオキシ ) - 1 - ニトロベンゼン ( 0.50 g ) と 10% Pd / C ( 0.0  
50 g ) のスラリーを一夜  $H_2$  雰囲気 F ( バルーン ) に置いた。得られた混合物をセライ

トのパッドを通して濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ , 70% EtOAc / 30% ヘキサン) により精製し、4 - (5 - (2 - メトキシカルボニル) ピリジルオキシ) アニリン (0.40 g) を得た。

A 19. ω - スルホニルアニリンの合成。4 - (4 - メチルスルホニルフェニル オキシ) アニリンの合成。

【0159】

【化55】



【0160】

ステップ1; 4 - (4 - メチルスルホニルフェノキシ) - 1 - ニトロベンゼン  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75 ml) 中の4 - (4 - メチルチオフェノキシ) - 1 - ニトロベンゼン (2.0 g, 7.7 mmol) 溶液へ0°Cでm - CPBA (57 ~ 86%, 4.0 g) をゆっくり加え、反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を1N NaOH溶液 (25 ml) で処理した。有機層を1N NaOH溶液 (25 ml)、水 (25 ml) および飽和NaCl溶液 (25 ml) で順次洗い、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、減圧乾燥し、固体として4 - (4 - メチルスルホニルオキシ) - 1 - ニトロベンゼンを得た。

【0161】

ステップ2; 4 - (4 - メチルスルホニルフェノキシ) - 1 - アニリン 4 - (4 - メチルスルホニルフェノキシ) - 1 - ニトロベンゼンを方法A 18, ステップ3に記載したのと類似の態様でアニリンへ還元した。

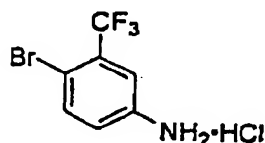
【0162】

B. 尿素前駆体の合成。

B 1. CDIを用いたアニリンからのイソシアネートの合成。4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートの合成。

【0163】

【化56】



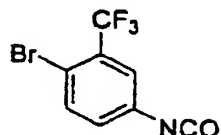
【0164】

ステップ1; 4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) アニリンHCl塩の合成  $\text{Et}_2\text{O}$  (500 ml) 中の4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) アニリン (64 g, 267 mmol) 溶液へHCl溶液 ( $\text{Et}_2\text{O}$ 中1M, 300 ml) を滴下し、得られた混合物

を室温で16時間攪拌した。得られたピンク白色の沈澱を濾過によって除去し、 $\text{Et}_2\text{O}$  (50 ml) で洗い、5 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) アニリンHCl塩 (73 g, 98%) を得た。

【0165】

【化57】



【0166】

ステップ2; 4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネート の合成  
トルエン (278 ml) 中の4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) アニリンHCl塩 (36.8 g, 133 mmol) 懸濁液へトリクロロメチルククロホルメートを滴下し、得られた混合物を還流温度で18時間加熱した。得られた混合物を減圧濃縮し、残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 ml) で処理し、減圧濃縮した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  処理 / 濃縮プロトコールを繰返し、得られたコハク色オイルを $-20^\circ\text{C}$ で16時間貯蔵し、黄褐色固体として4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネート (35.1 g, 86%) を得た。GC - MS  $m/z$  265 ( $\text{M}^+$ )

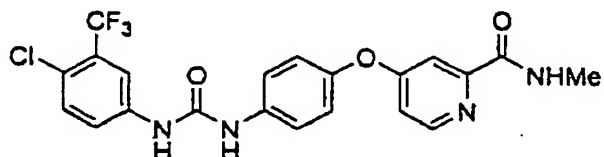
【0167】

C. 尿素の生成方法。

C1a. イソシアネートとアニリンの反応による尿素の一般的合成法。N - (4 - ククロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素 の合成。

【0168】

【化58】



【0169】

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35 ml) 中4 - ククロ - 3 - (トリメチル) フェニルイソシアネート (14.60 g, 65.90 mmol) の溶液を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35 ml) 中の4 - (2 - (N - メチルカルボニル) - 4 - ピリジルオキシ) アニリン (方法A2, ステップ4; 16.0 g, 65.77 mmol) の懸濁液へ $0^\circ\text{C}$ で滴下した。得られた混合物を室温で22時間攪拌した。得られた黄色固体を濾取し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×30 ml) で洗い、減圧下 (約1 mmHg) 乾燥し、灰白色固体としてN - (4 - ククロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素を得た。

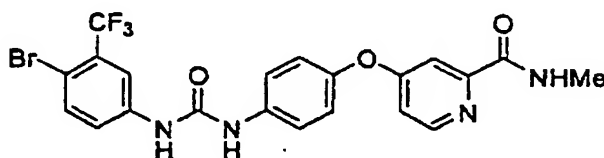
ル)フェニル)-N'-(4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素(28.5g, 93%)を得た。mp 207-209°C;  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.77 (d,  $J=4.8\text{ Hz}$ , 3H), 7.16 (m, 3H), 7.37 (d,  $J=2.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.62 (m, 4H), 8.11 (d,  $J=2.5\text{ Hz}$ , 1H), 8.49 (d,  $J=5.5\text{ Hz}$ , 1H), 8.77 (br d, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); HPLCES-MS  $m/z$  465  $[(M+H)^+]$

## 【0170】

C1b. イソシアネートとアニリンの反応による尿素の一般的合成法。N-(4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素の合成。

## 【0171】

## 【化59】



## 【0172】

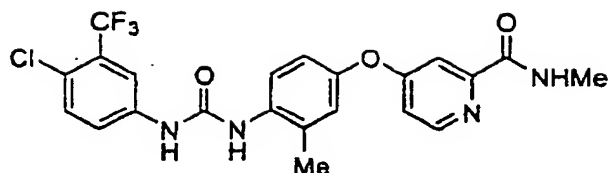
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80ml)中の4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート(方法B1, ステップ2; 8.0g, 30.1mmol)溶液を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40ml)中の4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリン(方法A2, ステップ4; 7.0g, 28.8mmol)溶液へ0°Cで滴下した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。得られた黄色固体を濾取し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×50ml)で洗い、減圧下(約1mmHg)40°Cで乾燥し、N-(4-ブromo-3-(トリメチルフルオロ)フェニル)-N'-(4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素を淡黄色固体(13.2g, 90%)として得た。mp 203-205°C;  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.77 (d,  $J=4.8\text{ Hz}$ , 3H), 7.16 (m, 3H), 7.37 (d,  $J=2.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.58 (m, 3H), 7.77 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H), 8.11 (d,  $J=2.5\text{ Hz}$ , 1H), 8.49 (d,  $J=5.5\text{ Hz}$ , 1H), 8.77 (br d, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); HPLCES-MS  $m/z$  509  $[(M+H)^+]$

## 【0173】

C1c. イソシアネートとアニリンの反応による尿素の一般的合成法。N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(2-メチル-4-(2-N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素の合成。

## 【0174】

## 【化60】



## 【0175】

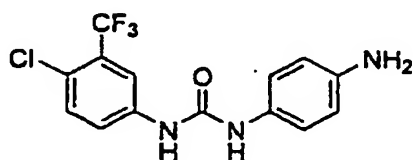
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml) 中の 2 - メチル - 4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) アニリン ( 方法 A 5 ; 0 . 11 g , 0 . 45 mmol ) 溶液を  $\text{Et}_3\text{N}$  ( 0 . 16 ml ) と 4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネート ( 0 . 10 g , 0 . 45 mmol ) で処理した。得られた褐色溶液を室温で 6 日攪拌し、次に水 ( 3 ml ) で処理した。水層を  $\text{EtOAc}$  (  $3 \times 5$  ml ) で逆抽出し、有機層を乾燥 (  $\text{MgSO}_4$  ) し、減圧濃縮して褐色オイルとして N - ( 4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N' - ( 2 - メチル - 4 - ( 2 - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( 0 . 11 g , 0 . 22 mmol ) を得た。 $^1\text{H}$  - NMR (  $\text{DMSO}-d_6$  )  $\delta$  2 . 27 ( s , 3 H ) , 2 . 77 ( d ,  $J = 4 . 8 \text{ Hz}$  , 3 H ) , 7 . 03 ( dd ,  $J = 8 . 5$  ,  $2 . 6 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 11 ( d ,  $J = 2 . 9 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 15 ( dd ,  $J = 5 . 5$  ,  $2 . 6 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 38 ( d ,  $J = 2 . 6 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 62 ( app d ,  $J = 2 . 6 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 7 . 84 ( d ,  $J = 8 . 8 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 8 . 12 ( s , 1 H ) , 8 . 17 ( s , 1 H ) , 8 . 50 ( d ,  $J = 5 . 5 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 8 . 78 ( q ,  $J = 5 . 2 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 9 . 52 ( s , 1 H ) ; HPLCES - MS  $m/z$  479 [ (  $\text{M} + \text{H}$  )  $^+$  ]

## 【0176】

C1d . イソシアネートとアニリンの反応による尿素の一般的合成法。N - ( 4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N' - ( 4 - アミノフェニル ) 尿素の合成。

## 【0177】

## 【化61】



## 【0178】

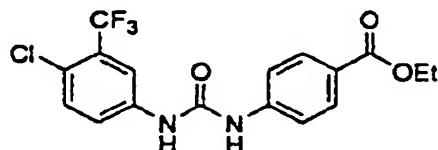
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 308 ml ) 中の 4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネート ( 2 . 77 g , 10 . 3 mmol ) 溶液へ p - フェニレンジアミン ( 3 . 32 g , 30 . 7 mmol ) を一時に加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 100 ml ) で処理し、減圧濃縮した。得られたピンク色固体を  $\text{EtOAc}$  ( 1

10 ml) と MeOH (15 ml) の混液へ溶かし、透明な溶液を 0.05 N HCl 溶液で洗った。有機層を減圧濃縮し、不純な N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-アミノフェニル)尿素 (3.3 g) を得た。TLC (100% EtOAc) Rf 0.72 【0179】

C1e. イソシアネートとアニリンの反応による尿素の一般的合成法。N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-エトキシカルボニルフェニル)尿素の合成。

【0180】

【化62】



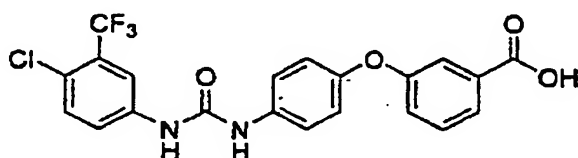
【0181】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) 中の 4-イソシアナート安息香酸エチル (3.14 g, 16.4 mmol) 溶液へ 4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン (3.31 g, 16.4 mmol) を加え、溶液を室温で一夜攪拌した。得られたスラリーを CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) で希釈し、濾過し、白色固体として N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-エトキシカルボニルフェニル)尿素 (5.93 g, 97%) を得た。TLC (40% EtOAc / 60% ヘキサン) Rf 0.44 【0182】

C1f. イソシアネートとアニリンの反応による尿素の一般的合成法。N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(3-カルボキシフェニル)尿素の合成。

【0183】

【化63】



【0184】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml) 中の 4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート (1.21 g, 5.46 mmol) 溶液へ 4-(3-カルボキシフェノキシ)アニリン (方法 A11; 0.81 g, 5.76 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一夜攪拌し、MeOH (8 ml) で処理し、さらに 2 時間攪拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。得られた褐色固体を 1:1 EtOAc / ヘキサン溶液でこね、灰白色固体として N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(3-カルボキシフェニル)尿素 (1.21 g, 76%) を得た。



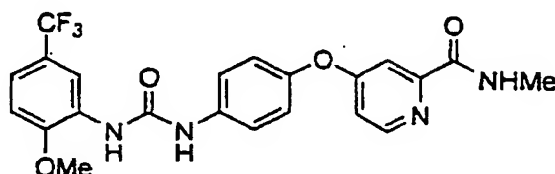
## 【0185】

C2a. アニリンとN, N'-カルボニルジイミダゾールとの反応 次いで第2のアニリンの付加による尿素合成のための一般方法。

N-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素の合成。

## 【0186】

## 【化64】



## 【0187】

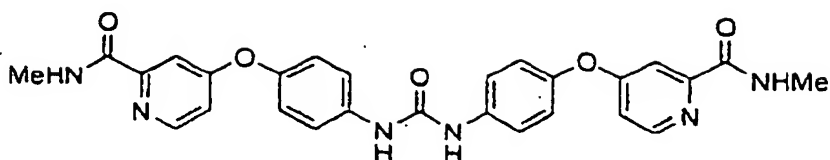
無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) 中の2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリン (0.15 g) の溶液へ0℃においてCDI (0.13 g) を加えた。得られた溶液を1時間で室温へ暖め、室温で16時間攪拌し、次に4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリン (0.18 g) と処理した。得られた黄色溶液を室温で72時間攪拌し、 $\text{H}_2\text{O}$  (125 ml) で処理した。得られた水性混合物をEtOAc (2×150 ml) で抽出し、合併した有機層を飽和NaCl溶液 (100 ml) で洗い、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、減圧濃縮した。残渣をこね (90% EtOAc / 10% ヘキサン)、得られた白色固体を濾過して集め、EtOAcで洗った。濾液を減圧濃縮し、残渣のオイルをカラムクロマトグラフィ (33% EtOAc / 67% ヘキサンから50% EtOAc / 50% ヘキサンまでの勾配) により精製し、明黄色固体としてN-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素 (0.098 g, 30%) を得た。TLC (100% EtOAc) Rf 0.62;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.76 (d,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ , 3H), 3.96 (s, 3H), 7.1-7.6 (m, 11H), 8.4-8.6 (m, 11H), 8.75 (d,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ , 1H), 9.55 (s, 1H); FAB-MS  $m/z$  461 [(M+H) $^+$ ]

## 【0188】

C2b. アニリンとN, N'-カルボニルジイミダゾールとの反応 次いで第2のアニリンの付加による尿素合成のための一般的方法。N, N'-カルボニルジイミダゾール反応操作の副生成物としての対称尿素。ビス(4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素。

## 【0189】

## 【化65】



## 【0190】

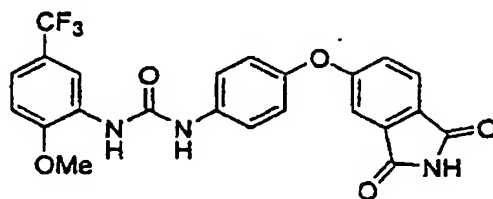
無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) 中の3-アミノ-2-メトキシキノリン (0.14 g) の溶液へかきまぜながら $\text{CDI}$  (0.13 g) を $0^\circ\text{C}$ において加えた。得られた溶液を1時間にわたって室温へ暖め、室温で16時間攪拌した。得られた混合物を4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリン (0.18 g) で処理し、得られた黄色の溶液を室温で72時間攪拌し、次に水 (125 ml) で処理した。得られた水性混合物を $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 150 \text{ ml}$ ) で抽出し、合併した有機層を飽和 $\text{NaCl}$ 溶液 (100 ml) で洗い、減圧濃縮した。残渣をこね (90%  $\text{EtOAc}$  / 10% ヘキサン)、得られた白色固体を濾取し、 $\text{EtOAc}$  で洗い、ビス (4-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素 (0.081 g, 44% を得た。TLC (100%  $\text{EtOAc}$ )  $R_f$  0.50;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.76 (d,  $J = 5.1 \text{ Hz}$ , 6H), 7.1-7.6 (m, 12H), 8.48 (d,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ , 1H), 8.75 (d,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ , 2H), 8.86 (s, 2H); HPLCES-MS  $m/z$  513 ( $(M+H)^+$ )

## 【0191】

C2c. イソシアネートとアニリンの反応による尿素の一般的合成法。N-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(1,3-ジオキソインドリン-5-イルオキシ)フェニル)尿素の合成。

## 【0192】

## 【化66】



## 【0193】

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 ml) 中2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート (0.10 g, 0.47 mmol) の溶液へ攪拌下5-(4-アミノフェノキシ)インドリン-1,3-ジオン (方法A3, ステップ3; 0.12 g, 0.47 mmol) を一時に加えた。得られた混合物を12時間攪拌し、次に $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) と $\text{MeOH}$  (5 ml) で処理した。得られた混合物を1N  $\text{HCl}$  溶液 (15 ml) と飽和 $\text{NaCl}$  溶液 (15 ml) で順次洗い、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、減圧濃縮し、白色固体とし

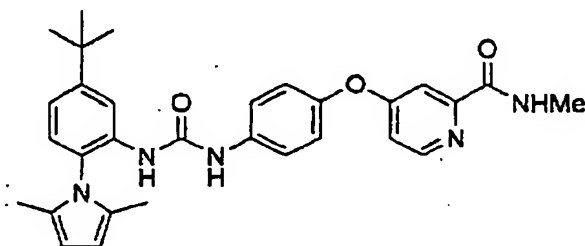
てN - ( 2 - メトキシ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N' - ( 4 - ( 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( 0 . 2 g , 96% ) を得た。TLC ( 70% EtOAc / 30% ヘキサン ) Rf 0 . 50 ;  $^1\text{H}$  - NMR ( DMSO -  $d_6$  )  $\delta$  3 . 95 ( s , 3H ) , 7 . 31 - 7 . 10 ( m , 6H ) , 7 . 37 ( d , J = 9 . 3 Hz , 2H ) , 7 . 80 ( d , J = 8 . 7 Hz , 1H ) , 8 . 53 ( b r s , 2H ) , 9 . 57 ( s , 1H ) , 11 . 27 ( b r s , 1H ) ; HPLC ES - MS m / z 472 . 0 [ ( M + H )  $^+$  , 100% ]

## 【0194】

C2d . アニリンとN , N' - カルボニルジイミダゾールとの反応次いで第2のアニリンの付加による尿素合成の一般的方法。N - ( 5 - ( t - ブチル ) - 2 - ( 2 , 5 - ジメチルピロリル ) フェニル ) - N' - ( 4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) フェニル ) 尿素 の合成。

## 【0195】

## 【化67】



## 【0196】

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 2ml ) 中のCDI ( 0 . 21g , 1 . 30mmol ) 溶液へ攪拌下5 - ( t - ブチル ) - 2 - ( 2 , 5 - ジメチルピロリル ) アニリン ( 方法A4 , ステップ2 ; 0 . 30g , 1 . 24mmol ) を一時に加えた。得られた混合物を室温で4時間攪拌し、次に4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) アニリン ( 0 . 065g , 0 . 267mmol ) を一時に加えた。得られた混合物を一夜36℃で加熱し、室温へ冷却し、EtOAc ( 5ml ) で希釈した。得られた混合物を水 ( 15ml ) および1N HCl 溶液 ( 15ml ) で順次洗い、乾燥し、シリカゲルパッド ( 50g ) を通して濾過し、黄色固体としてN - ( 5 - ( t - ブチル ) - 2 - ( 2 , 5 - ジメチルピロリル ) フェニル ) - N' - ( 4 - ( 2 - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) 尿素 ( 0 . 033g , 24% ) を得た。TLC ( 40% EtOAc / 60% ヘキサン ) Rf 0 . 24 ;  $^1\text{H}$  - NMR ( アセトン -  $d_6$  )  $\delta$  1 . 37 ( s , 9H ) , 1 . 89 ( s , 6H ) , 2 . 89 ( d , J = 4 . 8 Hz , 3H ) , 5 . 83 ( s , 2H ) , 6 . 87 - 7 . 20 ( m , 6H ) , 7 . 17 ( dd , 1H ) , 7 . 51 - 7 . 58 ( m , 3H ) , 8 . 43 ( d , J = 5 . 4 Hz , 1H ) , 8 . 57 ( d , J = 2 . 1 Hz , 1H ) , 8 . 80 ( b r s , 1H ) ; HPLC ES - MS 512 [ ( M + H )  $^+$  , 100% ]

## 【0197】

C 3 . トリホスゲンを用いるジフェニル尿素合成の組合せ方法。

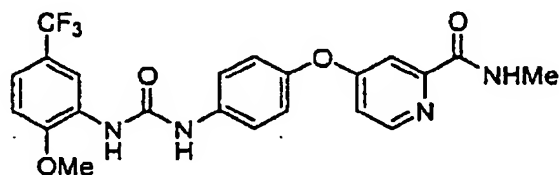
連結すべきアニリンの一方をジクロロエタンに溶解した ( 0 . 1 0 M ) 。この溶液をジクロロエタン ( 1 m l ) を含む 8 m l バイアル ( 0 . 5 m l ) へ加えた。これへビス (トリクロロメチル) カーボネート溶液 (ジクロロエタン中 0 . 1 2 M , 0 . 2 m l , 0 . 4 当量) を加え、次いでジイソプロピルエチルアミン (ジクロロエタン中 0 . 3 5 M , 0 . 2 m l , 1 . 2 当量) を加えた。バイアルをキャップし、8 0 °C で 5 時間加熱し、約 1 0 時間で室温へ冷却した。第 2 のアニリンを加え、(ジクロロエタン中 0 . 1 0 M , 0 . 5 m l , 1 . 0 当量)、次いでジイソプロピルエチルアミン (ジクロロエタン中 0 . 3 5 M , 0 . 2 m l , 1 . 2 当量) を加えた。得られた混合物を 8 0 °C で 4 時間加熱し、室温へ冷却し、MeOH ( 0 . 5 m l ) で処理した。得られた混合物を減圧濃縮し、逆相 H P L C で精製した。

【0198】

C 4 . アニリンとホスゲンとの反応次いで第 2 のアニリンの付加による尿素合成の一般的方法。N - ( 2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル ) - N' - ( 4 - 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) - フェニル ) 尿素の合成。

【0199】

【化68】



【0200】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 2.0 m l ) 中のホスゲン (トルエン中 1 . 9 M , 2 . 0 7 m l , 0 . 2 1 g , 1 . 3 0 m m o l ) の溶液へ 0 °C で攪拌下無水ピリジン ( 0 . 3 2 m l ) 次いで 2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) アニリン ( 0 . 7 5 g ) を加えた。黄色の混合物を 1 時間攪拌し、次に減圧濃縮した。得られた固体をトルエン ( 2 0 m l ) へ加え、次いで 4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) アニリン (方法 A 2 のように調製 , 0 . 3 0 g ) を加え、得られた懸濁液 8 0 °C で 2 0 時間加熱し、室温へ冷却した。得られた混合物を水 ( 1 0 0 m l ) で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 ( 2 ~ 3 m l ) で塩基性とした。この塩基性溶液を EtOAc ( 2 × 2 5 0 m l ) で抽出し、有機層を別々に飽和 NaCl 溶液で洗い、合併し、乾燥 ( Mg SO<sub>4</sub> ) し、減圧濃縮した。得られたピンク褐色の残渣を MeOH に溶かし、SiO<sub>2</sub> ( 1 0 0 g ) に吸収した。カラムクロマトグラフィー ( 3 0 0 g SiO<sub>2</sub> ; 1 % Et<sub>3</sub>N / 3 3 % EtOAc / 6 6 % ヘキサンから 1 % Et<sub>3</sub>N / 9 9 % EtOAc へ 1 % Et<sub>3</sub>N / 2 0 % MeOH / 7 9 % EtOAc への勾配 ) 、次いで減圧下 4 5 °C での濃縮は暖かい EtOAc 溶液を与えた。これをヘキサン ( 1 0 m l ) で処理すると N - ( 2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル ) - N' - ( 4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) フェニル )

ル) 尿素がゆっくり結晶 (0.44 g) を形成した。TLC (1% Et<sub>3</sub>N / 99% EtOAc) Rf 0.40 【0201】

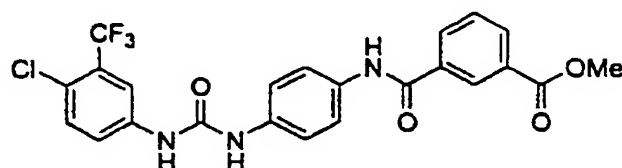
D. 尿素の相互変換。

N - (4 - クロロ - 3 - ((トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (3 - メトキシカルボニルフェニル) カルボキシアミノフェニル) 尿素の合成。

D1a. ω - アミノフェニル尿素のω - アロイルアミノ尿素への変換。N - (4 - クロロ - 3 - ((トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (3 - メチルカルバモイル) フェニル) カルボキシアミノフェニル) 尿素の合成。

【0202】

【化69】



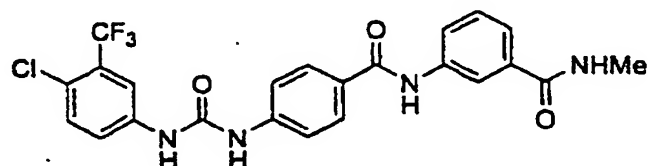
【0203】

DMF (8 ml) 中、N - (4 - クロロ - 3 - ((トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - アミノフェニル) 尿素 (方法 C1d; 0.050 g, 1.52 mmol)、モノメチルイソフタレート (0.25 g, 1.38 mmol)、HOBt · H<sub>2</sub>O (0.41 g, 3.03 mmol) および N - メチルモルホリン (0.33 ml, 3.03 mmol) の溶液へ EDCI · HCl (0.29 g, 1.52 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一夜攪拌し、EtOAc (25 ml) で希釈し、水 (25 ml) および飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (25 ml) で順次洗った。有機層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮した。得られた固体を EtOAc 溶液 (80% EtOAc / 20% ヘキサン) でこね、N - (4 - クロロ - 3 - ((トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (3 - メトキシカルボニルフェニル) カルボキシアミノフェニル) 尿素 (0.27 g, 43%) を得た。mp 121 - 122 °C; TLC (80% EtOAc / 20% ヘキサン) Rf 0.75 【0204】

D1b. ω - カルボキシフェニル尿素のω - (アリールカルバモイル) フェニル 尿素への変換。N - (4 - クロロ - 3 - ((トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (3 - メチルカルバモイルフェニル) カルバモイルフェニル) 尿素の合成。

【0205】

【化70】



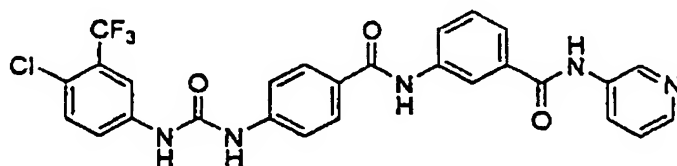
【0206】

DMF ( 3 m l ) 中の N - ( 4 - クロロ - 3 - ( ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N' - ( 4 - ( 3 - メチルカルバモイルフェニル ) カルボキシアミノフェニル ) 尿素 ( 0 . 1 4 g , 0 . 4 8 m m o l ) 、 3 - メチルカルバモイルアニリン ( 0 . 0 8 0 g , 0 . 5 5 m m o l ) 、 H O B T · H<sub>2</sub>O ( 0 . 1 4 g , 1 . 0 7 m m o l ) および N - メチルモルホリン ( 0 . 5 m l , 1 . 0 7 m m o l ) の溶液へ 0 °C において E D C I · H C l ( 0 . 1 0 g , 0 . 5 3 m m o l ) を加えた。得られた混合物を室温へ暖め、一夜攪拌した。得られた混合物を水 ( 1 0 m l ) で処理し、E t O A c ( 2 5 m l ) で抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた黄色固体を E t O A c ( 3 m l ) に溶かし、シリカゲルパッドを通して濾過し ( 1 7 g , 7 0 % E t O A c / 3 0 % ヘキサンから 1 0 % M e O H / 9 0 % E t O A c までの勾配 ) 、白色固体として N - ( 4 - クロロ - 3 - ( ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N' - ( 4 - ( 3 - メチルカルバモイルフェニル ) カルバモイルフェニル ) 尿素 ( 0 . 0 9 7 g , 4 1 % ) を得た。mp 2 2 5 - 2 2 9 °C ; T L C ( 1 0 0 % E t O A c ) R f 0 . 2 3 【 0 2 0 7 】

D 1 c . ω - カルボキシフェニル尿素の ω - ( アリールカルバモイル ) フェニル 尿素への変換の組合せアプローチ。N - ( 4 - クロロ - 3 - ( ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N' - ( 4 - ( N - ( 3 - ピリジル ) カルバモイル ) フェニル ) カルバモイル ) フェニル ) 尿素の合成。

【 0 2 0 8 】

【 化 7 1 】



【 0 2 0 9 】

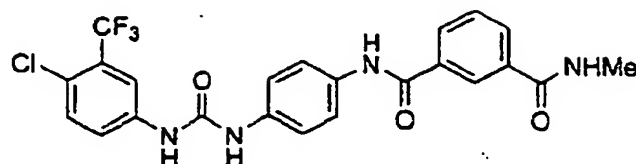
1 , 2 - ジクロロエタン ( 1 m l ) 中の N - ( 4 - クロロ - 3 - ( ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N' - ( 3 - カルボキシフェニル ) 尿素 ( 方法 C 1 f ; 0 . 0 3 0 g , 0 . 0 6 7 m m o l ) と N - シクロヘキシル - N - ( メチルポリスチレン ) カルボイミド ( 5 5 m g ) の混合物を C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> 中の 3 - アミノピリジン溶液 ( 1 M ; 0 . 0 7 4 m l , 0 . 0 7 4 m m o l ) で処理した。 ( 不溶もしくは懸濁の場合は少量の D M S O を加えた。 ) 得られた混合物を 3 6 °C で一夜加熱し、濁った反応混合物を T H F ( 1 m l ) で処理し、加熱を 1 8 時間続けた。得られた混合物を 3 6 °C で 7 2 時間攪拌し、室温へ冷却し、濾過した。得られた溶液をシリカゲル ( 1 g ) の詰物を通して濾過した。減圧下の濃縮は N - ( 4 - クロロ - 3 - ( ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N' - ( 4 - ( N - ( 3 - ( N - ( 3 - ピリジル ) カルバモイル ) フェニル ) カルバモイル ) フェニル ) 尿素 ( 0 . 0 2 4 g , 5 9 % ) を与えた。T L C ( 7 0 % E t O A c / 3 0 % ヘキサン ) R f 0 . 1 2 【 0 2 1 0 】

D 2 . ω - カルボアルコキシアリール尿素の ω - カルバモイルアリール尿素への変換。N - ( 4 - クロロ - 3 - ( ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N' - ( 4 - ( 3 - メチルカ

ルバモイルフェニル)カルボキシアミノフェニル)尿素の合成。

【0211】

【化72】



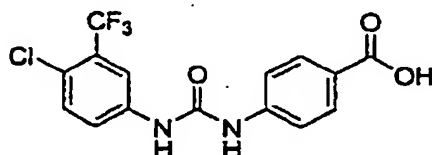
【0212】

N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(3-カルボメトキシフェニル)カルボキシアミノフェニル)尿素のサンプル(0.17g, 0.34mmol)へメチルアミン(THF中2M; 1ml, 1.7mmol)を加えた。得られた混合物を室温で一夜攪拌し、減圧濃縮し、白色固体としてN-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(3-メチルカルバモイルフェニル)カルボキシアミノフェニル)尿素を得た。mp 247°C; TLC(100%EtOAc) Rf 0.35 【0213】

D3. ω-カルボアルコキシアリール尿素のω-カルボキシアリール尿素への変換。N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-カルボキシフェニル)尿素の合成。

【0214】

【化73】



【0215】

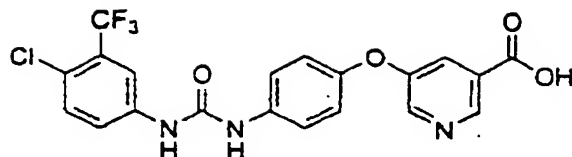
MeOH(75ml)中のN-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-エトキシカルボニルフェニル)尿素(方法C1e; 5.93g, 15.3mmol)スラリーへKOH水溶液(2.5N, 10ml, 23mmol)を加えた。得られた混合物を還流温度で12時間加熱し、室温へ冷却し、減圧濃縮した。残渣を水(50ml)で希釈し、1NHCl溶液で処理してpH2~3とした。得られた固体を集め、減圧下乾燥し、白色固体としてN-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-カルボキシフェニル)尿素(5.05g, 92%)を得た。

【0216】

D4. ω-アルコキシアステルのω-アルキルアミドへの変換。N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(3-(5-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル)ピリジル)オキシフェニル)尿素の合成。

【0217】

## 【化 7 4】

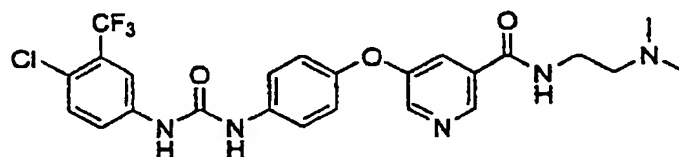


## 【0218】

ステップ 1 ; N - ( 4 - クロロ - 3 - ( (トリフルオロメチル) フェニル ) - N' - ( ( 4 - ( 3 - ( 5 - カルボキシピリジル ) オキシフェニル ) 尿素の合成 N - ( 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ) - N' - ( 4 - ( 3 - ( 5 - メトキシカルボニルピリジル ) オキシフェニル ) 尿素は、方法 C 1 a に類似の方法で 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートと、4 - ( 3 - ( 5 - メトキシカルボニルピリジル ) オキシアニリン ( 方法 A 1 4 , ステップ 2 ) とから合成した。MeOH ( 10 ml ) 中の N - ( 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ) - N' - ( ( 4 - ( 3 - ( 5 - メトキシカルボニルピリジル ) オキシフェニル ) 尿素 ( 0 . 26 g , 0 . 56 mmol ) 懸濁液を水 ( 1 ml ) の KOH ( 0 . 14 g , 2 . 5 mmol ) 溶液で処理し、室温で 1 時間攪拌した。得られた混合物を 1 N HCl 溶液で pH 3 に調節し、生成した沈澱を濾取し、水洗した。得られた固体を EtOH ( 10 ml ) に溶かし、溶液を減圧濃縮した。この EtOH / 濃縮操作を 2 回繰返し、N - ( 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ) - N' - ( 4 - ( 3 - ( 5 - カルボキシピリジン ) オキシフェニル ) 尿素 ( 0 . 18 g , 71 % ) を得た。

## 【0219】

## 【化 7 5】



## 【0220】

ステップ 2 ; N - ( 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル - N' - ( ( 4 - ( 3 - ( 5 - ( 2 - ジメチルアミノエチル ) カルバモイル ) ピリジル ) オキシフェニル ) 尿素の合成。

DMF ( 2 . 5 ml ) 中、N - ( 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル ) - N' - ( ( 4 - ( 3 - ( 5 - カルボキシピリジル ) オキシフェニル ) 尿素 ( 0 . 050 g , 0 . 011 mmol ) , N , N - ジメチルエチレンジアミン ( 0 . 22 mg , 0 . 17 mmol ) , HOBt ( 0 . 028 g , 0 . 17 mmol ) , N - メチルモルホリン ( 0 . 035 g , 0 . 28 mmol ) および EDCI · HCl ( 0 . 032 g , 0 . 17 mmol ) の混合物を室温で一夜攪拌した。得られた溶液を EtOAc ( 50 ml ) と水 ( 50 ml ) との間に分離し、有機層を水 ( 35 ml ) で洗い、乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) し、減圧濃



縮した。残渣を最少量の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (約2ml)に溶かし、この溶液へ $\text{Et}_2\text{O}$ を滴下し、白色沈澱としてN-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-((4-(3-(5-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル)ピリジル)オキシフェニル)尿素(0.48g, 84%)を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.10 (s, 6H), 3.26 (s, H), 7.03 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.60 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.58 (t, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.14 (s, 1H); HPLC ES-MS  $m/z$  522 [(M+H)<sup>+</sup>]

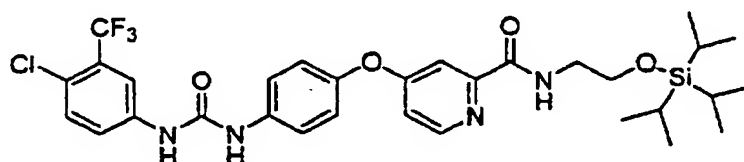
## 【0221】

D5. N- $\omega$ -(シリルオキシアルキル)アミドの脱保護のための一般的方法。

N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-((4-(4-(2-(N-(2-ヒドロキシ)エチルカルバモイル)ピリジル)オキシフェニル)尿素の合成。

## 【0222】

## 【化76】



## 【0223】

無水THF (2ml)中のN-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-((4-(4-(2-(N-(2-トリイソプロピルシリルオキシ)エチルカルバモイル)ピリジル)オキシフェニル)尿素(方法C1aに類似の方法で製造; 0.25g, 0.37mmol)溶液へ、テトラブチルアンモニウムフロライド溶液 (THF中1.0M, 2ml)を加えた。混合物を室温で50分攪拌し、水(10ml)で処理した。水性混合物を $\text{EtOAc}$  (3×10ml)で抽出し、有機層を乾燥( $\text{MgSO}_4$ )し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ ; 100%ヘキサンから40% $\text{EtOAc}$ /60%ヘキサンまでの勾配)により精製し、白色固体としてN-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-((4-(4-(2-(N-(2-ヒドロキシ)エチルカルバモイル)ピリジル)オキシフェニル)尿素(0.019g, 10%)を得た。

## 【0224】

以下に上の詳細な実験操作に従って合成した後出の表に掲げた化合物のリストを示す。

例示した化合物の合成(化合物キャラクタリゼーションについては表を見よ) 【0225】

エントリー1: 方法A13に従って4-(3-N-メチルカルバモイルフェノキシ)アニリンを合成した。方法C3に従い、3-t-ブチルアニリンをビス(トリクロロメチル)カーボネート続いて4-(3-N-メチルカルバモイルフェノキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

## 【0226】

エントリー2：方法A13，ステップ1に従って4-フルオロ-1-ニトロゼンとp-ヒドロキシアセトフェノンを反応させ、4-(4-アセチルフェノキシ)-1-ニトロベンゼンを得た。この化合物を方法A13，ステップ4に従って還元し、4-(4-アセチルフェノキシ)アニリンを得た。方法C3に従って3-t-ブチルアニリンをビス(トリクロロメチル)カーボネート次に4-(4-アセチルフェノキシ)アニリンと反応させ尿素を得た。

## 【0227】

エントリー3：方法C2dに従い、3-t-ブチルアニリンをCDI、次いで方法A8に従って製造した4-(3-N-メチルカルバモイル)-4-メトキシフェノキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

## 【0228】

エントリー4：方法B1に従い、5-t-ブチル-2-メトキシアニリンを5-t-ブチル-2-メトキシフェニルイソシアネートに変換した。方法A13に従って製造した4-(3-N-メチルカルバモイルフェノキシ)アニリンをこのイソシアネートと反応させ、尿素を得た。

## 【0229】

エントリー5：方法C2dに従い、5-t-ブチル-2-メトキシアニリンをCDI、次いで4-(3-N-メチルカルバモイル)-4-メトキシフェノキシ)アニリン(方法A8に従って製造)と反応させ、尿素を得た。

## 【0230】

エントリー6：方法A3に従って5-(4-アミノフェノキシ)イソインドリン-1,3-ジオンを製造した。方法C2dに従い、5-t-ブチル-2-メトキシアニリンをCDIと、次いで5-(4-アミノフェノキシ)イソインドリン-1,3-ジオンと反応させ、尿素を得た。

## 【0231】

エントリー7：方法A2に従って4-(1-オキシイソインドリン-5-イルオキシ)アニリンを合成した。方法C2dに従い、5-t-ブチル-2-メトキシアニリンとCDIと、次いで4-(1-オキシイソインドリン-5-イルオキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

## 【0232】

エントリー8：方法A13に従って4-(3-N-メチルカルバモイルフェノキシ)アニリン合成した。方法C2aに従い、2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンをCDIと、次いで4-(3-N-メチルカルバモイルフェノキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

## 【0233】

エントリー9：方法A3，ステップ2に従い、4-ヒドロキシアセトフェノンを2-クロロ-5-ニトロピリジンと反応させ、4-(4-アセチルフェノキシ)-5-ニトロピリジンを得た。方法A8，ステップ4に従い、4-(4-アセチルフェノキシ)-5-ニトロピリジンを4-(4-アセチルフェノキシ)-5-アミノピリジンへ還元した。方法B1

に従い、2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) アニリンを2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートへ変換した。このイソシアネートを方法C 1 aに従って4 - (4 - アセチルフェノキシ) - 5 - アミノピリジンと反応させ、尿素を得た。

#### 【0234】

エントリー10：方法A 13，ステップ1に従って4 - フルオロ - 1 - ニトロベンゼンとp - ヒドロキシアセトフェノンとを反応させ、4 - (4 - アセチルフェノキシ) - 1 - ニトロベンゼンを得た。この化合物を方法A 13，ステップ4に従って4 - (4 - アセチルフェノキシ) アニリンへ還元した。方法C 3に従い、5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシブチルアニリンをビス(トリクロロメチル) カーボネートと、次いで4 - (4 - アセチルフェノキシ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

#### 【0235】

エントリー11：方法A 2，ステップ3 aに従って合成した4 - クロロ - N - メチル - 2 - ピリジンカルボキサマイドを方法A 2，ステップ4に従い、DMFの代りにDMACを使用して3 - アミノフェノールと反応させ、3 - (2 - (N - メチルカルバモイルフェノキシ) - 4 - ピリジルオキシ) アニリンを得た。方法C 4に従い、2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) アニリンをホスゲンと、次いで3 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

#### 【0236】

エントリー12：方法A 2，ステップ3 bに従い、4 - クロロピリジン - 2 - カルボニルクロライドHClとアンモニアと反応させ、4 - クロロ - 2 - ピリジンカルボキサマイドを生成させた。この化合物を方法A 2，ステップ4に従い、DMFの代りにDMACを使用して3 - アミノフェノールと反応させ、3 - (2 - カルバモイル - 4 - ピリジルオキシ) アニリンを得た。方法C 2 aに従い、2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) アニリンをホスゲンと、次いで3 - (2 - カルバモイル - 4 - ピリジルオキシ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

#### 【0237】

エントリー13：方法A 2，ステップ3 bに従って4 - クロロ - N - メチル - 2 - ピリジンカルボキサマイドを合成した。この化合物を方法A 2，ステップ4に従い、DMFの代りにDMACを使用して4 - アミノフェノールと反応させ、4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) アニリンを得た。方法C 2 aに従い、2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) アニリンをCDIと、次いで4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

#### 【0238】

エントリー14：方法A 2，ステップ3 bに従い、4 - クロロピリジン - 2 - カルボニルクロライドHClをアンモニアと反応させ、4 - クロロ - 2 - ピリジンカルボキサマイドを生成させた。この化合物を方法A 2，ステップ4に従い、DMFの代りにDMACを用いて4 - アミノフェノールと反応させ、4 - (2 - カルバモイル - 4 - ピリジルオキシ) アニリンを得た。方法C 4に従い、2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) アニリンをホスゲン、次いで4 - (2 - カルバモイル - 4 - ピリジルオキシ) アニリンと反応さ

せ、尿素を得た。

【0239】

エントリー15：方法C2dに従い、5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシアニリンをCD1と、次いで方法A8に従って製造した4-(3-N-メチルカルバモイル)-4-メトキシフェノキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0240】

エントリー16：方法A5に従い、4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-2-メチルアニリンを合成した。5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシアニリンを方法B1に従って5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシフェニルイソシアネートへ変換した。このイソシアネートを方法C1に従って4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-2-メチルアニリンと反応させ、尿素を得た。

【0241】

エントリー17：方法A6に従って4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-2-クロロアニリンを合成した。方法B1に従って5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシアニリンを5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシフェニルイソシアネートへ変換した。このイソシアネートを方法C1aに従って4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-2-クロロアニリンと反応させ、尿素を得た。

【0242】

エントリー18：方法A2,ステップ4に従い、5-アミノ-2-メチルフェノールを方法A2,ステップ3bに従って合成した4-クロロ-N-メチル-2-ピリジンカルボキサマイドと反応させ、3-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-4-メチルアニリンを得た。5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシアニリンを方法B1に従って5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシフェニルイソシアネートへ変換した。このイソシアネートを3-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-4-メチルアニリンと方法C1aに従って反応させ、尿素を得た。

【0243】

エントリー19：方法A2,ステップ3bに従って4-クロロピリジン-2-カルボニルクロライドをエチルアミンと反応させた。得られた4-クロロ-N-エチル-2-ピリジンカルボキサマイドを方法A2,ステップ4に従って4-アミノフェノールと反応させ、4-(2-(N-エチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリンを得た。5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシアニリンを方法B1に従って5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシフェニルイソシアネートへ変換した。このイソシアネートを方法C1aに従って4-(2-(N-エチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0244】

エントリー20：方法A2,ステップ4に従い、4-アミノ-2-クロロフェノールを方法A2,ステップ3bに従って合成した4-クロロ-N-メチル-2-ピリジンカルボキサマイドと反応させ、4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-(ピリジルオキシ))-3-クロロアニリンを得た。5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシアニリンを方法B1に従って5-(トリフルオロメチル)-2-メトキシフェニルイソシアネートへ変換

した。このイソシアネートを方法C 1 aに従って4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) - 3 - クロロアニリンと反応させ、尿素を得た。

【0245】

エントリー21：方法A 19，ステップ1に従って4 - ( 4 - メチルチオフェノキシ ) - 1 - ニトロベンゼンを酸化し、4 - ( 4 - メチルスルホニルフェノキシ ) - 1 - ニトロベンゼンを得た。このニトロベンゼンを方法A 19，ステップ2に従って還元し、4 - ( 4 - メチルスルホニルフェノキシ ) - 1 - アニリンを得た。方法C 1 aに従って5 - ( トリフルオロメチル ) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートを4 - ( 4 - メチルスルホニルフェノキシ ) - 1 - アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0246】

エントリー22：方法A 15，ステップ4に従って4 - ( 3 - カルバモイルフェノキシ ) - 1 - ニトロベンゼンを4 - ( 3 - カルバモイルフェノキシ ) アニリンへ還元した。方法C 1 aに従って5 - ( トリフルオロメチル ) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートを4 - ( 3 - カルバモイルフェノキシ ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0247】

エントリー23：方法A 3に従って5 - ( 4 - アミノフェノキシ ) イソインドリン - 1，3 - ジオンを合成した。方法B 1に従って5 - ( トリフルオロメチル ) - 2 - メトキシアニリンを5 - ( トリフルオロメチル ) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートへ変換した。方法C 1 aに従ってこのイソシアネートを5 - ( 4 - アミノフェノキシ ) イソインドリン - 1，3 - ジオンと反応させ、尿素を得た。

【0248】

エントリー24：方法A 2，ステップ3 bに従って4 - クロロピリジン - 2 - カルボニルクロライドをジメチルアミンと反応させた。得られた4 - クロロ - N，N - ジメチル - 2 - ピリジンカルボキサミドを方法A 2，ステップ4に従って4 - アミノフェノールと反応させ、4 - ( 2 - ( N，N - ジメチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルアニリンを得た。方法B 1に従って5 - ( トリフルオロメチル ) - 2 - メトキシアニリンを5 - ( トリフルオロメチル ) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートへ変換した。このイソシアネートを方法C 1 aに従って4 - ( 2 - ( N，N - ジメチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0249】

エントリー25：方法A 12に従って4 - ( 1 - オキシイソインドリン - 5 - イルオキシ ) アニリンを合成した。5 - ( トリフルオロメチル ) - 2 - メトキシアニリンを方法C 2 dに従ってCDI，次いで4 - ( 1 - オキシイソインドリン - 5 - イルオキシ ) アニリンで処理し、尿素を得た。

【0250】

エントリー26：方法A 13，ステップ1に従って4 - ヒドロキシアセトフェノンを4 - フルオロニトロベンゼンと反応させ、4 - ( 4 - アセチルフェノキシ ) ニトロベンゼンを得た。このニトロベンゼンを方法A 13，ステップ4に従って還元し、4 - ( 4 - アセチルフェノキシ ) アニリンとし、この化合物を方法A 16に従って4 - ( 4 - ( 1 - ( N - メトキシ ) イミノエチル ) フェノキシアニリンHC I 塩へ変換した。5 - ( トリフルオロ

メチル) - 2 - メトキシアニリンを方法B 1に従って5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートへ変換した。このイソシアネートを方法C 1 aに従って4 - (4 - (1 - (N - メトキシ)イミノエチル)フェノキシアニリンHCl塩と反応させ、尿素を得た。

#### 【0251】

エントリー27: 4 - クロロ - N - メチルピリジルカルボキサマイドを方法A 2, ステップ3 bに記載したように合成した。このクロロピリジンを方法A 2, ステップ4に従って4 - アミノフェノールと反応させ、4 - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル)フェニルチオ)アニリンと得た。5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシアニリンを方法B 1に従って5 - (トリフルオロメチル - 2 - メトキシフェニルイソシアネートへ変換し、これを4 - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル)フェニルチオ)アニリンと方法C 1 aに従って反応させ、尿素を得た。

#### 【0252】

エントリー28: 方法A 9に従って5 - (4 - アミノフェノキシ) - 2 - メチルインドリン - 1, 3 - ジオンを合成した。5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシアニリンを方法B 1に従って5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートに変換し、これを方法C 1 aに従って5 - (4 - アミノフェノキシ) - 2 - メチルインドリン - 1, 3 - ジオンと反応させ、尿素を得た。

#### 【0253】

エントリー29: 方法A 2, ステップ3 bに従って4 - クロロ - N - メチルピリジンカルボキサマイドを合成した。このクロロピリジンを方法A 2, ステップ4に従って3 - アミノチオフェノールと反応させ、3 - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル)フェニルチオ)アニリンを得た。5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシアニリンを方法B 1に従って5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートへ変換し、これを方法C 1 aに従って3 - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル)フェニルチオ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

#### 【0254】

エントリー30: 方法A 2, ステップ3 bに従って4 - クロロピリジン - 2 - カルボニルクロライドをイソプロピルアミンと反応させた。得られた4 - クロロ - N - イソプロピル - 2 - ピリジンカルボキサマイドを方法A 2, ステップ4に従って4 - アミノフェノールと反応させ、4 - (2 - (N - イソプロピルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ)アニリンを得た。5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシアニリンを方法B 1に従って5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートへ変換し、このイソシアネートを方法C 1 aに従って4 - (2 - (N - イソプロピルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

#### 【0255】

エントリー31: 方法A 14に従い、4 - (3 - (5 - メトキシカルボニル)アニリンを合成した。5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシアニリンを方法B 1に従って5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートへ変換し、このイソシアネートを方法C 1 aに従って4 - (3 - (5 - メトキシカルボニル)ピリジルオキシ)ア

ニリンと反応させ、尿素を得た。N - ( 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニル) - N' - ( 4 - ( 3 - ( 5 - メトキシカルボニルピリジン) オキシ) フェニル) 尿素を方法D , ステップ1に従って鹼化し、対応する酸を4 - ( 2 - アミノエチル) モルホリンと方法D 4 , ステップ2に従って結合し、アミドを得た。

【0256】

エントリー32 : 方法A 14に従って4 - ( 3 - ( 5 - メトキシカルボニル) ピリジルオキシ) アニリンを合成した。5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシアニリンを方法B 1に従って5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートへ変換し、このイソシアネートを方法C 1aに従って4 - ( 3 - ( 5 - メトキシカルボニル) ピリジルオキシ) アニリンと反応させ、尿素とした。N - ( 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - ( 4 - ( 3 - ( 5 - メトキシカルボニルピリジル) オキシ) フェニル) 尿素を方法D 4 , ステップ1に従って鹼化し、対応する酸を方法D 4 , ステップ2に従ってメチルアミンと結合し、アミドを得た。

【0257】

エントリー33 : 方法A 14に従い、4 - ( 3 - ( 5 - メトキシカルボニル) ピリジルオキシ) アニリンを合成した。方法B 1に従って5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシアニリンを5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートへ変換し、このイソシアネートを方法C 1aに従って4 - ( 3 - ( 5 - メトキシカルボニル) ピリジルオキシ) アニリンと反応させ、尿素を得た。N - ( 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニル) - N' - ( 4 - ( 3 - ( 5 - メトキシカルボニルピリジル) オキシ) フェニル) 尿素を方法D 4 , ステップ1に従って鹼化し、対応する酸を方法D 4 , ステップ2に従ってN , N - ジメチルエチレンジアミンと結合し、アミドを得た。

【0258】

エントリー34 : 方法A 11に従い、4 - ( 3 - カルボキシフェノキシ) アニリンを合成した。5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシアニリンを方法B 1に従って5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートへ変換し、このイソシアネートを方法C 1fに従って4 - ( 3 - カルボキシフェノキシ) アニリンと反応させ、N - ( 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニル) - N' - ( 3 - カルボキシフェノキシフェニル) 尿素とし、これを方法D 1cに従って3 - アミノピリジンと連結した。

【0259】

エントリー35 : 方法A 11に従って4 - ( 3 - カルボキシフェノキシ) アニリンを合成した。5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシアニリンを方法B 1に従って5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートへ変換し、このイソシアネートを方法C 1fに従って4 - ( 3 - カルボキシフェノキシ) アニリンと反応させ、N - ( 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニル) - N' - ( 3 - カルボキシフェニル) 尿素を得た。この化合物を方法D 1cに従ってN - ( 4 - フルオロフェニル) ピペラジンと結合した。

【0260】

エントリー36 : 方法A 11に従って4 - ( 3 - カルボキシフェノキシ) アニリンを合成した。5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシアニリンを方法B 1に従って5 - (ト

リフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートへ変換し、このイソシアネートを方法C 1 fに従って4 - (3 - カルボキシフェノキシ) アニリンと反応させ、N - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニル) - N' - (3 - カルボキシフェニル) 尿素とし、これを方法D 1 cに従って4 - フルオロアニリンと連結した。

【0261】

エントリー37：方法A 1 1に従って4 - (3 - カルボキシフェノキシ) アニリンを合成した。5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシアニリンを方法B 1に従って5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートへ変換し、このイソシアネートを方法C 1 fに従って4 - (3 - カルボキシフェノキシ) アニリンと反応させ、N - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニル) - N' - (3 - カルボキシフェニル) 尿素とし、これを方法D 1 cに従って4 - (ジメチルアミノ) アニリンと連結した。

【0262】

エントリー38：方法A 1 1に従って4 - (3 - カルボキシフェノキシ) アニリンを合成した。5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシアニリンを方法B 1に従って5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートへ変換し、このイソシアネートを方法C 1 fに従って4 - (3 - カルボキシフェノキシ) アニリンと反応させ、N - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニル) - N' - (3 - カルボキシフェニル) 尿素とし、これを方法D 1 cに従って5 - アミノ - 2 - メトキシピリジンと連結した。

【0263】

エントリー39：方法A 1 1に従って4 - (3 - カルボキシフェノキシ) アニリンを合成した。5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシアニリンを方法B 1に従って5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートへ変換し、このイソシアネートを方法C 1 fに従って4 - (3 - カルボキシフェノキシ) アニリンと反応させ、N - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニル) - N' - (3 - カルボキシフェニル) 尿素とし、これを方法D 1 cに従って4 - モルホリノアニリンと連結した。

【0264】

エントリー40：方法A 1 1に従って4 - (3 - カルボキシフェノキシ) アニリンを合成した。5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシアニリンを方法B 1に従って5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニルイソシアネートへ変換し、このイソシアネートを方法C 1 fに従って4 - (3 - カルボキシフェノキシ) アニリンと反応させ、N - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - メトキシフェニル) - N' - (3 - カルボキシフェニル) 尿素とし、これを方法D 1 cに従ってN - (2 - ピリジル) ピペラジンと連結した。

【0265】

エントリー41：方法A 1 3に従って4 - (3 - (N - メチルカルバモイル) フェノキシ) アニリンを合成した。方法C 3に従い、4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) アニリンをイソシアネートへ変換し、次に(3 - (N - メチルカルバモイル) フェノキシ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0266】

エントリー42：方法A 2に従って4 - (2 - N - メチルカルバモイル - 4 - ピリジルオ



キシ) アニリンを合成した。4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートを方法C 1 aに従って4 - (2 - N - メチルカルバモイル - 4 - ピリジルオキシ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0267】

エントリー43：方法A 2，ステップ3 bに従い、4 - クロロピリジン - 2 - カルボニルクロライドHCl塩をアンモニアと反応させ、4 - クロロ - 2 - ピリジンカルボキサマイドを生成させた。これを方法A 2，ステップ4に従って4 - アミノフェノールと反応させ、4 - (2 - カルバモイル - 4 - ピリジルオキシ) アニリンを生成させた。方法C 1 aに従い、4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートを4 - (2 - カルバモイル - 4 - ピリジルオキシ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0268】

エントリー44：方法A 2，ステップ3 bに従い、4 - クロロピリジン - 2 - カルボニルクロライドHCl塩をアンモニアと反応させ、4 - クロロ - 2 - ピリジンカルボキサマイドを生成させた。これを方法A 2，ステップ4に従って3 - アミノフェノールと反応させ、3 - (2 - カルバモイル - 4 - ピリジルオキシ) アニリンを生成させた。方法C 1 aに従い、4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートを3 - (2 - カルバモイル - 4 - ピリジルオキシ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0269】

エントリー45：方法A 2，ステップ3 aに従い、4 - クロロ - N - メチル - 2 - ピリジンカルボキサマイドを方法A 2，ステップ4に従って3 - アミノフェノールと反応させ、3 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) アニリンを生成させた。方法C 1 aに従い、4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートを3 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0270】

エントリー46：方法A 3に従って5 - (4 - アミノフェノキシ) イソインドリン - 1, 3 - ジオンを合成した。方法C 1 aに従い、4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートを5 - (4 - アミノフェノキシ) イソインドリン - 1, 3 - ジオンと反応させ、尿素を得た。

【0271】

エントリー47：方法A 5に従い、4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) - 2 - メチルアニリンを合成した。方法C 1 eに従い、4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートを5 - (4 - アミノフェノキシ) イソインドリン - 1, 3 - ジオンと反応させ、尿素を得た。

【0272】

エントリー48：方法15に従い、4 - (3 - N - メチルスルホニル) フェニルオキシ) アニリンを合成した。方法C 1 aに従い、4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートを4 - (3 - N - メチルスルホニル) フェニルオキシ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0273】

エントリー 49 : 方法 A 6 に従い、4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ( ピリジルオキシ ) - 2 - クロロアニリンを合成した。方法 C 1 a に従い、4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネートを 4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) - 2 - クロロアニリンと反応させ、尿素を得た。

【 0 2 7 4 】

エントリー 50 : 方法 A 2 , ステップ 4 に従い、5 - アミノ - 2 - メチルフェノールを 4 - クロロ - N - メチル - 2 - ピリジんカルボキサマイド ( 方法 A 2 , ステップ 3 b に従って合成 ) と反応させ、3 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ - 4 - メチルアニリンを得た。方法 C 1 a に従い、4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネートを 3 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) - 4 - メチルアニリンと反応させ、尿素を得た。

【 0 2 7 5 】

エントリー 51 : 方法 A 2 , ステップ 3 b に従い、4 - クロロピリジン - 2 - カルボニルクロライドをエチルアミンと反応させた。得られた 4 - クロロ - N - エチル - 2 - ピリジんカルボキサマイドを方法 A 2 , ステップ 4 に従って 4 - アミノフェノールと反応させ、4 - ( 2 - ( N - エチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) アニリンとした。方法 C 1 a に従い、4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネートを 4 - ( 2 - ( N - エチルカルバモイル ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

【 0 2 7 6 】

エントリー 52 : 方法 A 2 , ステップ 4 に従い、4 - アミノ - 2 - クロロフェノールを 4 - クロロ - N - メチル - 2 - ピリジんカルボキサマイド ( 方法 A 2 , ステップ 3 b に従って合成 ) と反応させ、4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ - 3 - クロロアニリンを得た。方法 C 1 a に従い、4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネートを 4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) - 3 - クロロアニリンと反応させ、尿素を得た。

【 0 2 7 7 】

エントリー 53 : 方法 A 19 , ステップ 1 に従い、4 - ( 4 - メチルチオフェノキシ ) - 1 - ニトロベンゼンを酸化し、4 - ( 4 - メチルスルホニルフェノキシ ) - 1 - ニトロベンゼンを得た。このニトロベンゼンを方法 A 19 , ステップ 2 に従って還元し、4 - ( 4 - メチルスルホニルフェノキシ ) - 1 - アニリンを得た。方法 C 1 a に従い、4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネートを 4 - ( 4 - メチルスルホニルフェノキシ ) - 1 - アニリンと反応させ、尿素を得た。

【 0 2 7 8 】

エントリー 54 : 方法 A 15 , ステップ 1 に従い、4 - ブロモベンゼンスルホニルクロライドをメチルアミンと反応させ、N - メチル - 4 - ブロモベンゼンスルホンアミドを得た。方法 A 15 , ステップ 2 に従い、N - メチル - 4 - ブロモベンゼンスルホンアミドをフェノールと結合し、4 - ( 4 - ( N - メチルスルホニル ) フェノキシ ) ベンゼンを得た。この化合物を方法 15 , ステップ 3 に従って 4 - ( 4 - ( N - メチルスルファモイル ) フェノキシ ) - 1 - ニトロベンゼンへ変換し、これを方法 A 15 , ステップ 4 に従って 4 - ( 4 - N - メチルスルファモイル ) フェニルオキシ ) アニリンへ還元した。方法 C

1 a に従い、4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートを 4 - (3 - N - メチルスルファモイル) フェニルオキシ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0279】

エントリー 55 : 方法 A 18 , ステップ 1 に従い、5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリジンを 1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼンと連結し、4 - (5 - (2 - メチル)ピリジルオキシ) - 1 - ニトロベンゼンを得た。このメチルピリジンを方法 A 18 , ステップ 2 に従ってカルボン酸へ酸化し、次にエステル化して 4 - (5 - (2 - メトキシカルバモイル)ピリジルオキシ) - 1 - ニトロベンゼンを得た。このニトロベンゼンを方法 A 18 , ステップ 3 に従い、4 - (5 - (2 - メトキシカルボニル)ピリジルオキシ) アニリンへ還元した。このアニリンを 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートと方法 C 1 a に従って反応させ、尿素を得た。

【0280】

エントリー 56 : 方法 A 18 , ステップ 1 に従い、5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリジンを 1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼンと連結し、4 - (5 - (2 - メチル)ピリジルオキシ) - 1 - ニトロベンゼンを得た。このメチルピリジンをカルボン酸へ酸化し、方法 A 18 , ステップ 2 に従ってエステル化し、4 - (5 - (2 - メトキシカルボニル)ピリジルオキシ) - 1 - ニトロベンゼンを得た。このニトロベンゼンを方法 A 18 , ステップ 3 に従って、4 - (5 - (2 - メトキシカルボニル)ピリジルオキシ) アニリンへ還元した。このアニリンを方法 C 1 a に従って 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートと反応させ、N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (2 - メトキシカルボニル) - 5 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素を得た。このメチルエステルを方法 D 2 に従ってメチルアミンと反応させ、N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 5 - ピリジルオキシ) フェニル) 尿素を得た。

【0281】

エントリー 57 : 方法 C 1 d に従って N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - アミノフェニル) 尿素を製造した。この化合物をモノメチルイソフタレートと方法 D 1 a に従って連結し、尿素を得た。

【0282】

エントリー 58 : 方法 C 1 d に従い、N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - アミノフェニル) 尿素を製造した。方法 D 1 a に従い、N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - アミノフェニル) 尿素をモノメチルイソフタレートと連結し、N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N' - (4 - (3 - メトキシカルボニルフェニル) カルボキシアミノフェニル) 尿素を得た。方法 D 2 に従い、この尿素をメチルアミンで処理し、対応するメチルアミドを得た。

【0283】

エントリー 59 : 方法 A , ステップ 3 b に従い、4 - クロロピリジン - 2 - カルボニルクロライドをジメチルアミンと反応させた。得られた 4 - クロロ - N , N - ジメチル - 2 - ピリジンカルボキサミドを方法 A 2 , ステップ 4 に従って 4 - アミノフェノールと反応

させ、4 - ( 2 - N , N - ジメチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) アニリンを得た。方法C 1 a に従い、4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネートを上で得たアニリンと反応させ、尿素を得た。

【0284】

エントリー60：方法A 13 , ステップ1に従い、4 - ヒドロキシアセトフェノンを4 - フルオロニトロベンゼンと反応させ、4 - ( 4 - アセチルフェノキシ ) ニトロベンゼンを得た。このニトロベンゼンを方法13 , ステップ4に従って4 - ( 4 - アセチルフェノキシ ) アニリンへ還元し、これを方法A 16 に従って4 - ( 4 - ( 1 - ( N - メトキシ ) イミノエチル ) フェノキシアニリンHCl 塩へ変換した。方法C 1 a に従い、4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) - フェニルイソシアネートを4 - ( 4 - アセチルフェノキシ ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0285】

エントリー61：方法A 13 , ステップ2に従い、4 - ( 3 - カルボキシフェノキシ ) - 1 - ニトロベンゼンを合成した。このニトロベンゼンを方法A 13 , ステップ3に従って4 - ( 2 - アミノエチル ) モルホリンと連結し、4 - ( 3 - ( N - ( 2 - モルホリニルエチル ) カルバモイル ) フェノキシ - 1 - ニトロベンゼンを得た。方法A 13 , ステップ4に従い、このニトロベンゼンを4 - ( 3 - ( N - ( 2 - モルホリニルエチル ) カルバモイル ) フェノキシ ) アニリンへ還元した。方法C 1 a に従い、このアニリンを4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネートと反応させ、尿素を得た。

【0286】

エントリー62：方法A 13 , ステップ2に従って4 - ( 3 - カルボキシフェノキシ ) - 1 - ニトロベンゼンを合成した。このニトロベンゼンを方法A 13 , ステップ3に従い、1 - ( 2 - アミノエチル ) ピペリジンと連結し、4 - ( 2 - ピペリジリエチル ) カルバモイル ) フェノキシ - 1 - ニトロベンゼンを得た。方法13 , ステップ4に従い、これを4 - ( 3 - ( N - ( 2 - ピペリジリエチル ) カルバモイル ) フェノキシ ) アニリンへ還元した。方法C 1 a に従い、4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネートを4 - ( 3 - ( N - ( 2 - ピペリジリエチル ) カルバモイル ) フェノキシ ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0287】

エントリー63：方法A 13 , ステップ2に従って4 - ( 3 - カルボキシフェノキシ ) - 1 - ニトロベンゼンを合成した。このニトロベンゼンを方法A 13 , ステップ3に従い、テトラヒドロフルフリルアミンと連結し、4 - ( 3 - ( N - テトラヒドロフルリルメチル ) カルバモイル ) フェノキシ ) - 1 - ニトロベンゼンを得た。これを4 - ( 3 - ( N - ( テトラヒドロフルリルメチル ) カルバモイル ) フェノキシ ) アニリンへ還元した。方法C 1 a に従い、4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネートを4 - ( 3 - ( N - ( テトラヒドロフルリルメチル ) カルバモイル ) フェノキシ ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

【0288】

エントリー64：方法A 13 , ステップ2に従って4 - ( 3 - カルボキシフェノキシ ) - 1 - ニトロベンゼンを合成した。このニトロベンゼンを方法A 13 , ステップ3に従い2

- アミノメチル - 1 - エチルピロリジンと連結し、4 - ( 3 - ( N - ( 1 - メチルピロリジニル ) メチル ) カルバモイル ) フェノキシ ) - 1 - ニトロベンゼンを得た。これを4 - ( 3 - ( N - ( 1 - メチルピロリジニル ) メチル ) カルバモイル ) フェノキシ ) アニリンへ還元した。方法C 1 aに従い、4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネートを4 - ( 3 - ( N - ( 1 - メチルピロリジニル ) メチル ) フェノキシ ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

#### 【0289】

エントリー65：方法2，ステップ3 bのように4 - クロロ - N - メチルピリジンカルボキサマイドを合成した。このクロロピリジンを方法A 2，ステップ4に従って4 - アミノチオフェノールと処理し、4 - ( 4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) フェニルチオ ) アニリンを得た。方法C 1 aに従い、4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネートを4 - ( 4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) フェニルチオ ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

#### 【0290】

エントリー66：方法A 2，ステップ3 bに従い、4 - クロロピリジン - 2 - カルボニルクロライドをイソプロピルアミンと反応させた。得られた4 - クロロ - N - イソプロピル - 2 - ピリジンカルボキサマイドを方法A 2，ステップ4に従い4 - アミノフェノールと反応させ、4 - ( 2 - ( N - イソプロピルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) アニリンを得た。方法C 1 aに従い、4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネートを4 - ( 2 - ( N - イソプロピルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

#### 【0291】

エントリー67：方法C 1 eに従い、N - ( 4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N' - ( 4 - エトキシカルボニルフェニル ) 尿素を合成した。この尿素を方法D 3に従って酸化し、N - ( 4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N' - ( 4 - カルボキシフェニル ) 尿素を得た。これを3 - メチルカルバモイルアニリンと方法D 1 bに従って連結し、N - ( 4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N' - ( 4 - ( 3 - メチルカルバモイルフェニル ) カルバモイルフェニル ) 尿素を得た。

#### 【0292】

エントリー68：方法A 9に従って5 - ( 4 - アミノフェノキシ ) - 2 - メチルイソインドリン - 1, 3 - ジオンを合成した。方法C 1 aに従い、4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロ ) フェニルイソシアネートを5 - ( 4 - アミノフェノキシ ) - 2 - メチルイソインドリン - 1, 3 - ジオンと反応させ、尿素を得た。

#### 【0293】

エントリー69：方法A 2，ステップ3 bに従い、4 - クロロ - N - メチルピリジンカルボキサマイドを合成した。このクロロピリジンを方法A 2，ステップ4に従って3 - アミノチオフェノールと反応させ、3 - ( 4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) フェニルチオ ) アニリンを得た。方法C 1 aに従い、4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネートを3 - ( 4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) フェニルチオ ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

**【0294】**

エントリー70：方法A10に従い、4-(2-(N-(2-モルホリン-4-イルエチル)カルバモイル)ピリジルオキシ)アニリンを合成した。方法C1aに従い、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートを4-(2-(N-(2-モルホリン-4-イルエチル)カルバモイル)ピリジルオキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

**【0295】**

エントリー71：方法A14に従い、4-(3-(5-メトキシカルボニル)ピリジルオキシ)アニリンを合成した。方法C1aに従い、これを4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートと反応させ、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(3-(5-メトキシカルボニルピリジル)オキシ)フェニル)尿素を得た。方法D4，ステップ1に従いこれを鹼化し、対応する酸を4-(2-アミノエチル)モルホリンと連結し、アミドを得た。

**【0296】**

エントリー72：方法A14に従い、4-(3-(5-メトキシカルボニル)ピリジルオキシ)アニリンを合成した。方法C1aに従い、これを4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートと反応させ、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(3-(5-メトキシカルボニルピリジルオキシ)フェニル)尿素を得た。方法D4，ステップ1に従いこれを鹼化し、対応する酸をメチルアミンと連結し、アミドを得た。

**【0297】**

エントリー73：方法A14に従い、4-(3-(5-メトキシカルボニル)ピリジルオキシ)アニリンを合成した。方法C1aに従い、これを4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートと反応させ、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(3-(5-メトキシカルボニルピリジルオキシ)フェニル)尿素を得た。方法D4，ステップ1に従い、これを鹼化し、対応する酸をN,N-ジメチルエチレンジアミンと連結し、アミドを得た。

**【0298】**

エントリー74：方法A2，ステップ3bに従い、4-クロロピリジン-2-カルボニルクロライドHCl塩を2-ヒドロキシエチルアミンと反応させ、4-クロロ-N-(2-N-(2-トリイソプロピルシロキシ)エチルピリジン-2-カルボサマイドを生成させた。方法A17に従い、これを4-アミノフェノールと反応させ、4-(4-(2-(N-(2-トリイソプロピルシロキシ)エチルカルバモイル)ピリジルオキシ)アニリンを得た。方法C1aに従い、これを4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートと反応させ、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N'-(4-(4-(2-(N-(2-トリイソプロピルシロキシ)エチルカルバモイル)ピリジルオキシ)フェニル)尿素を得た。

**【0299】**

エントリー75：方法A11に従って4-クロロ-(3-カルボキシフェノキシ)アニリンを合成した。方法C1fに従ってこれを4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェ

ニルイソシアネートと反応させ尿素とし、方法D 1 cに従って3 - アミノピリジンと連結した。

【0300】

エントリー76：方法A 1 1に従って4 - クロロ - ( 3 - カルボキシフェノキシ ) アニリンを合成した。方法C 1 fに従ってこれを4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネートと反応させ尿素とし、方法D 1 cに従ってN - ( 4 - アセチルフェニル ) ピペラジンと連結した。

【0301】

エントリー77：方法A 1 1に従って4 - クロロ - ( 3 - カルボキシフェノキシ ) アニリンを合成した。方法C 1 fに従ってこれを4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネートと反応させ尿素とし、方法D 1 cに従って4 - フルオロアニリンと連結した。

【0302】

エントリー78：方法A 1 1に従って4 - クロロ - ( 3 - カルボキシフェノキシ ) アニリンを合成した。方法C 1 fに従ってこれを4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネートと反応させ尿素とし、方法D 1 cに従って4 - ( ジメチルアミノ ) アニリンと連結した。

【0303】

エントリー79：方法A 1 1に従って4 - クロロ - ( 3 - カルボキシフェノキシ ) - アニリンを合成した。方法C 1 fに従ってこれを4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネートと反応させ尿素とし、方法D 1 cに従ってN - フェニルエチレンジアミンと連結した。

【0304】

エントリー80：方法A 1 1に従って4 - クロロ - ( 3 - カルボキシフェノキシ ) - アニリンを合成した。方法C 1 fに従って4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネートと反応させ尿素とし、方法D 1 cに従って2 - メトキシエチルアミンと連結した。

【0305】

エントリー81：方法A 1 1に従って4 - クロロ - 3 - ( カルボキシフェノキシ ) アニリンを合成した。方法C 1 fに従ってこれを4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネートと反応させ尿素とし、方法D 1 cに従って5 - アミノ - 2 - メトキシピリジンと連結した。

【0306】

エントリー82：方法A 1 1に従って4 - クロロ - 3 - ( カルボキシフェノキシ ) アニリンを合成した。方法C 1 fに従ってこれを4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネートと反応させ尿素とし、方法D 1 cに従って4 - モルホリノアニリンと連結した。

【0307】

エントリー83：方法A 1 1に従って4 - クロロ - 3 - ( カルボキシフェノキシ ) アニリンを合成した。方法C 1 fに従ってこれを4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェ

ニルイソシアネートと反応させ尿素とし、方法D 1 cに従ってN - ( 2 - ピリジル ) ピペラジンと連結した。

【0308】

エントリー84：方法A 2，ステップ3 bに従い、4 - クロロピリジン - 2 - カルボニルクロライドHCl塩を2 - ヒドロキシエチルアニリンと反応させ、4 - クロロ - N - ( 2 - トリイソプロピルシロキシ ) エチルピリジン - 2 - カルボキサマイドを得た。方法A 17に従い、このものをトリイソプロピルシリルクロライド次いで4 - アミノフェノールと反応させ、4 - ( 4 - ( 2 - ( N - ( 2 - トリイソプロピルシロキシ ) エチルカルバモイル ) ピリジルオキシ ) アニリン ) を得た。これを方法C 1 aに従い、4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネートと反応させ、N - ( 4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - N' - ( 4 - ( 4 - ( 2 - ( N - 2 - トリイソプロピルシロキシ ) エチルカルバモイル ) ピリジルオキシ ) フェニル ) 尿素を得た。

【0309】

エントリー85：方法A 2に従い、4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) アニリンを合成した。4 - ブロモ - 3 - ( トリフルオロメチル ) アニリンを方法B 1に従って4 - ブロモ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネートに変換した。方法C 1 aに従い、4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) アニリンを4 - ブロモ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネートと反応させ、尿素を得た。

【0310】

エントリー86：方法A 6に従い、4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) - 2 - クロロアニリンを合成した。4 - ブロモ - 3 - ( トリフルオロメチル ) アニリンを方法B 1に従って4 - ブロモ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネートに変換した。方法C 1 aに従い、4 - ブロモ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネートを4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) - 2 - クロロアニリンと反応させ、尿素を得た。

【0311】

エントリー87：方法A 2，ステップ4に従い、4 - アミノ - 2 - クロロフェノールを方法A 2，ステップ3 bに従って合成した4 - クロロ - N - メチル - 2 - ピリジンカルボキサマイドと反応させ、4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) - 3 - クロロアニリンを得た。方法B 1に従い、4 - ブロモ - 3 - ( トリフルオロメチル ) アニリンを4 - ブロモ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネートに変換した。方法C 1 aに従い、4 - ブロモ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネートを4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) - 3 - クロロアニリンと反応させ、尿素を得た。

【0312】

エントリー88：方法A 2，ステップ3 bに従い、4 - クロロピリジン - 2 - カルボニルクロライドをエチルアミンと反応させた。得られた4 - クロロ - N - エチル - 2 - ピリジンカルボキサマイドを方法A 2，ステップ4に従って4 - アミノフェノールと反応させ、4 - ( 2 - ( N - エチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) アニリンを得た。方法B



1に従い、4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) アニリンを4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートへ変換した。方法C 1 aに従い、4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートを4 - (2 - (N - エチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

#### 【0313】

エントリー89：方法A 2，ステップ3 aに従って合成した4 - クロロ - N - メチル - 2 - ピリジンカルボキサミドを方法A 2，ステップ4に従って3 - アミノフェノールと反応させ、3 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) アニリンを得た。方法B 1に従い、4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) アニリンを4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートに変換した。方法C 1 aに従い、4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートを3 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

#### 【0314】

エントリー90：方法A 2，ステップ4に従い、5 - アミノ - 2 - メチルフェノールを方法A 2，ステップ3 bに従って合成した4 - クロロ - N - メチル - 2 - ピリジンカルボキサミドと反応させ、3 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) - 4 - メチルアニリンを得た。方法B 1に従い、4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) アニリンを4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートへ変換した。方法C 1 aに従い、4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートを3 - (2 - (N - メチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) - 4 - メチルアニリンと反応させ、尿素を得た。

#### 【0315】

エントリー91：方法A 2，ステップ3 bに従い、4 - クロロピリジン - 2 - カルボニルクロライドをジメチルアミンと反応させた。得られた4 - クロロ - N, N - ジメチル - 2 - ピリジンカルボキサミドを方法A 2，ステップ4に従って4 - アミノフェノールと反応させ、4 - (2 - (N, N - ジメチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) アニリンを得た。方法B 1に従い、4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) アニリンを4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートへ変換した。方法C 1 aに従い、4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートを4 - (2 - (N, N - ジメチルカルバモイル) - 4 - ピリジルオキシ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

#### 【0316】

エントリー92：方法A 2，ステップ3 bに従い、4 - クロロ - N - メチルピリジンカルボキサミドを合成した。このクロロピリジンを方法A 2，ステップ4に従って4 - アミノチオフェノールと反応させ、4 - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) フェニルチオ) アニリンを得た。4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) アニリンを方法B 1に従って4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートへ変換した。方法C 1 aに従い、4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートを4 - (4 - (2 - (N - メチルカルバモイル) フェニルチオ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

## 【0317】

エントリー93：方法A2，ステップ3bに従い、4-クロロ-N-メチルピリジンカルボキサマイドを合成した。このクロロピリジンを方法A2，ステップ4に従って3-アミノチオフェノールと反応させ、3-(4-(2-(N-メチルカルバモイル)フェニルチオ)アニリンを得た。4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)アニリンを方法B1に従って4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートへ変換した。方法C1aに従い、4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートを3-(4-(2-(N-メチルカルバモイル)フェニルチオ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

## 【0318】

エントリー94：方法A10に従い、4-(2-(N-(2-モルホリン-4-イルエチル)カルバモイル)ピリジルオキシ)アニリンを合成した。方法B1に従って4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)アニリンを4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートへ変換した。方法C1aに従い、4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートを4-(2-(N-(2-モルホリン-4-イルエチル)カルバモイル)ピリジンオキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

## 【0319】

エントリー95：方法A2に従って4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリンを合成した。方法A7に従い、4-クロロ-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを合成し、方法B1に従って4-クロロ-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートへ変換した。方法C1aに従い、このイソシアネートを4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

## 【0320】

エントリー96：方法A6に従って4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-2-クロロアニリンを合成した。方法A7に従い、4-クロロ-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを合成し、方法B1に従って4-クロロ-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートに変換した。方法C1aに従い、このイソシアネートを4-(2-N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-2-クロロアニリンと反応させ、尿素を得た。

## 【0321】

エントリー97：方法A2，ステップ4に従い、4-アミノ-2-クロロフェノールを方法A2，ステップ3bに従って合成した4-クロロ-N-メチル-2-ピリジンカルボキサマイドと反応させ、4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-3-クロロアニリンを得た。方法A7に従い、4-クロロ-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを合成し、方法B1に従って4-クロロ-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネートへ変換した。方法C1aに従い、このイソシアネートを4-(2-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジルオキシ)-3-クロロアニリンと反応させ、尿素を得た。

## 【0322】

エントリー 98 : 方法 A 2 , ステップ 3 a に従い、合成した 4 - クロロ - N - メチル - 2 - ピリジンカルボキサミドを方法 A 2 , ステップ 4 に従って 3 - アミノフェノールと反応させ、3 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) アニリンを得た。方法 A 7 に従い、4 - クロロ - 2 - メトキシ - 5 - ( トリフルオロメチル ) アニリンを合成し、方法 B 1 に従って 4 - クロロ - 2 - メトキシ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネートに変換した。方法 C 1 a に従い、このイソシアネートを 3 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

【 0 3 2 3 】

エントリー 99 : 方法 A 2 , ステップ 3 b に従って、4 - クロロピリジン - 2 - カルボニルクロライドをエチルアミンと反応させた。得られた 4 - クロロ - N - エチル - 2 - ピリジンカルボキサミドを方法 A 2 , ステップ 4 に従って 4 - アミノフェノールと反応させ、4 - ( 2 - ( N - エチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) アニリンを得た。方法 A 7 に従い、4 - クロロ - 2 - メトキシ - 5 - ( トリフルオロメチル ) アニリンを合成し、方法 B 1 に従って 4 - クロロ - 2 - メトキシ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネートへ変換した。方法 C 1 a に従い、このイソシアネートを 4 - ( 2 - ( N - エチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

【 0 3 2 4 】

エントリー 100 : 方法 A 2 , ステップ 3 b に従って 4 - クロロピリジン - 2 - カルボニルクロライドをジメチルアミンと反応させた。得られた 4 - クロロ - N , N - ジメチル - 2 - ピリジンカルボキサミドを方法 A 2 , ステップ 4 に従って 4 - アミノフェノールと反応させ、4 - ( 2 - ( N , N - ジメチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) アニリンを得た。方法 7 に従って 4 - クロロ - 2 - メトキシ - 5 - ( トリフルオロメチル ) アニリンを合成し、方法 B 1 に従って 4 - クロロ - 2 - メトキシ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニルイソシアネートへ変換した。方法 C 1 a に従い、このイソシアネートを 4 - ( 2 - ( N , N - ジメチルカルバモイル - 4 - ピリジルオキシ ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

【 0 3 2 5 】

エントリー 101 : 方法 A 2 , ステップ 3 a に従って合成した 4 - クロロ - N - メチル - 2 - ピリジンカルボキサミドを方法 A 2 , ステップ 4 に従って 3 - アミノフェノールと反応させ、3 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) アニリンを得た。方法 A 1 に記載したように 2 - アミノ - 3 - メトキシナフタレンを合成した。方法 C 3 に従い 2 - アミノ - 3 - メトキシナフタレンをビス ( トリクロロメチル ) カーボネート次いで 3 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

【 0 3 2 6 】

エントリー 102 : 方法 A 2 に従って 4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) アニリンを合成した。方法 A 5 に従って 5 - t - ブチル - 2 - ( 2 , 5 - ジメチルピロリル ) アニリンを合成し、これを方法 C 2 d に従って C D 1 次いで 4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

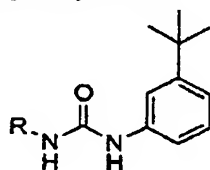
【 0 3 2 7 】

エントリー 103 : 方法 A 2 , ステップ 3 b に従って 4 - クロロ - N - メチル - 2 - ピリジンカルボキサミドを合成した。これを方法 A 2 , ステップ 4 に従い、DMF の代りに DMAc を用いて 4 - アミノフェノールと反応させ、4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) アニリンを得た。方法 C 2 b に従い、3 - アミノ - 2 - メトキシキノリンと CD1 次いで 4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) アニリンとの反応はビス ( 4 - ( 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - ピリジルオキシ ) フェニル ) 尿素を与えた。

## 【0328】

以下の表に上の詳細な実験操作に従って合成された化合物を掲げる。

【表 1】

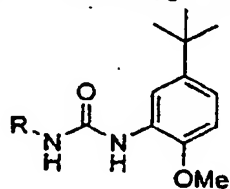
Table 1. 3-*tert*-Butylphenyl Ureas

Entry	R	mp (°C)	HPLC (min.)	TLC R <sub>f</sub>	TLC Solvent System	Mass Spec. [Source]	Synth. Method
1				0.22	50% EtOAc / 50% hexane	418 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A13 C3
2				0.58	50% EtOAc / 50% hexane	403 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A13 C3
3		133-135		0.68	100% EtOAc	448 (M+H)+ (FAB)	A8 C2d

## 【0329】

【表 2】

Table 2.

5-*tert*-Butyl-2-methoxyphenyl Ureas

Entry	R	mp (°C)	HPLC (min.)	TLC <i>R<sub>f</sub></i>	TLC Solvent System	Mass Spec. [Source]	Synth. Method
4			5.93			448 (M+H) <sup>+</sup> (HPLC ES-MS)	A13 B1 C1a
5		120- 122		0.67	100% EtOAc	478 (M+H) <sup>+</sup> (FAB)	A8 C2d
6				0.40	50% EtOAc / 50% hexane	460 (M-H) <sup>-</sup> (HPLC ES-MS)	A3 C2d

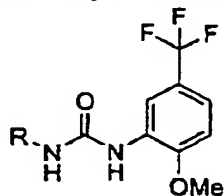
7				0.79	50% EtOAc / 50% hexane	446 (M+H) <sup>+</sup> (HPLC ES-MS)	A12 C2d
---	--	--	--	------	---------------------------------	--	------------

【0330】

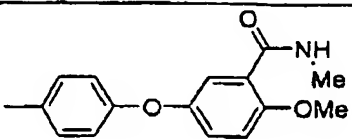
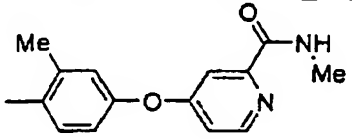
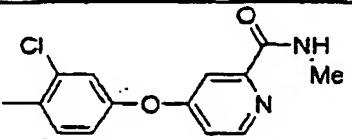
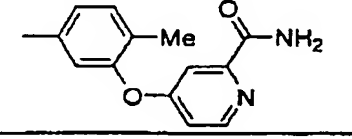
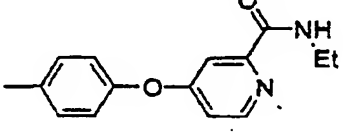
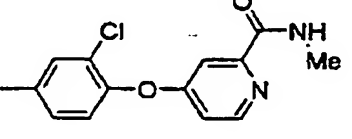
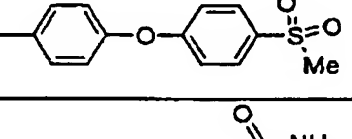
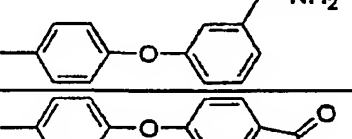
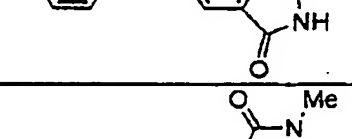
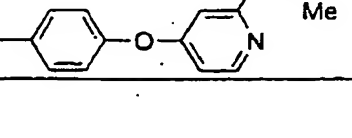
【表3】

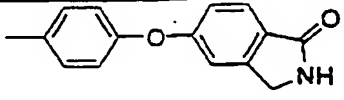
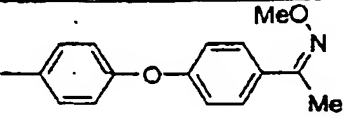
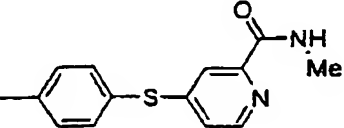
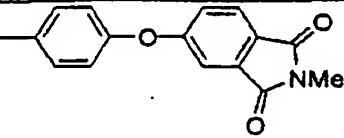
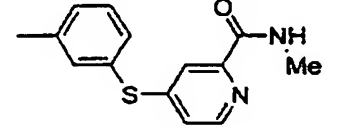
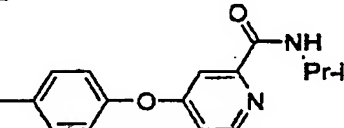
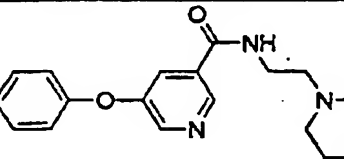
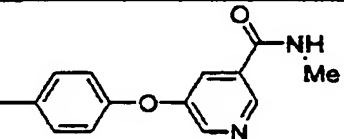
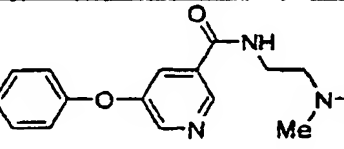
Table 3.

## 5-(Trifluoromethyl)-2-methoxyphenyl Ureas

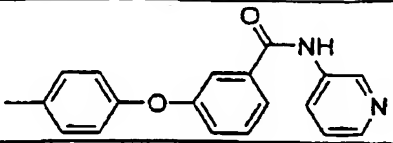
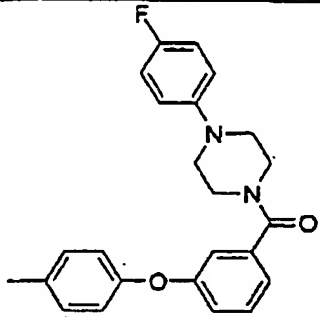
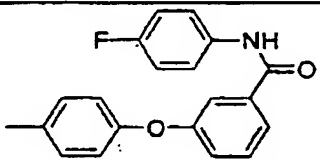
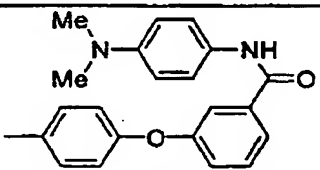
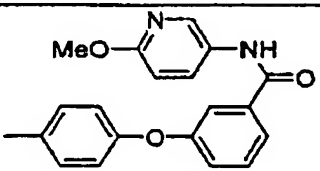
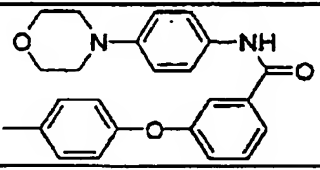
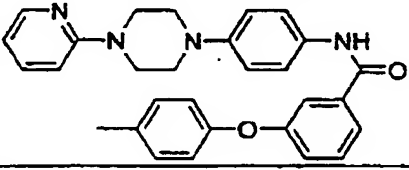


Entry	R	mp (°C)	HPLC (min.)	TLC R <sub>f</sub>	TLC Solvent System	Mass Spec. [Source]	Synth. Method
8		250 (dec)				460 (M+H)+ (FAB)	A13 C2a
9		206- 208		0.54	10% MeOH / 90% CH <sub>2</sub> Cl 2	446 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A3 step 2, A8 step 4, B1, C1a
10				0.33	50% EtOAc / 50% pet ether	445 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A13 C3
11				0.20	2% Et3N/ 98% EtOAc	461 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C4
12				0.27	1% Et3N/ 99% EtOAc	447 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C4
13				0.62	100% EtOAc	461 (M+H)+ (FAB)	A2 C2a
14		114- 117		0.40	1% Et3N/ 99% EtOAc	447 (M+H)+ (FAB)	A2 C4

15		232-235		0.54	100% EtOAc	490 (M+H)+ (FAB)	A8 C2d
16		210-213		0.29	5% MeOH / 45% EtOAc / 50% pet ether	475 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A5 B1 C1c
17		187-188		0.17	50% EtOAc / 50% pet ether	495 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A6 B1 C1a
18				0.48	100% EtOAc	475 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 step 4, B1 C1a
19		194-196		0.31	5% MeOH / 45% EtOAc / 50% pet ether	475 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
20		214-216		0.25	5% MeOH / 45% EtOAc / 50% pet ether	495 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
21		208-210		0.30	50% EtOAc / 50% hexane	481 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A19 C2a
22		188-190		0.30	70% EtOAc / 50% hexane	447 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A15, step 4, C1a
23				0.50	70% EtOAc / 30% hexane	472 (M+H)+ (FAB)	A3 B1 C1a
24		203-205		0.13	100% EtOAc	479 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a

25				0.09	75% EtOAc / 25% hexane	458 (M+H) <sup>+</sup> (HPLC ES-MS)	A12 C2d
26		169-171		0.67	50% EtOAc / 50% pet ether	474 (M+H) <sup>+</sup> (HPLC ES-MS)	A13 step1, A13 step 4, A16, B1 C1a
27		218-219		0.40	50% EtOAc / 50% pet ether	477 (M+H) <sup>+</sup> (HPLC ES-MS)	A2 step 3b, A2 step 4, B1, C1a
28		212-214		0.30	40% EtOAc / 60% hexane		A9 B1 C1a
29				0.33	50% EtOAc / 50% pet ether	474 (M+H) <sup>+</sup> (HPLC ES-MS)	A2 step 3b, A2 step 4, B1, C1a
30		210-211					A2 B1 C1a
31		210-204		0.43	10% MeOH / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 2		A14 B1 C1a D4
32		247-249		0.57	10% MeOH / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 2		A14 B1 C1a D4
33		217-219		0.07	10% MeOH / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 2		A14 B1 C1a D4



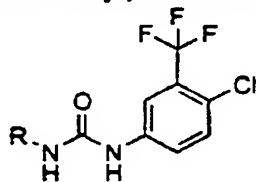
34				0.11	70% EtOAc / 30% hexane		A11 B1 C1f D1c
35				0.38	70% EtOAc / 30% hexane		A11 B1 C1f D1c
36				0.77	70% EtOAc / 30% hexane		A11 B1 C1f D1c
37				0.58	70% EtOAc / 30% hexane		A11 B1 C1f D1c
38				0.58	70% EtOAc / 30% hexane		A11 B1 C1f D1c
39				0.17	70% EtOAc / 30% hexane		A11 B1 C1f D1c
40				0.21	70% EtOAc / 30% hexane		A11 B1 C1f D1c

【 0 3 3 1 】

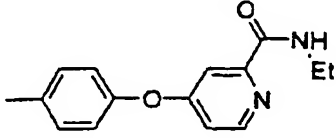
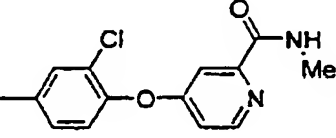
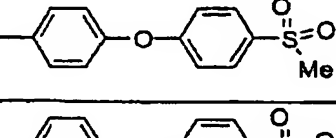
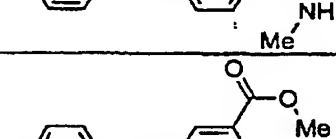
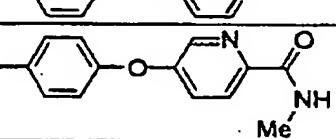
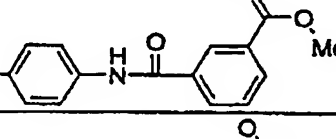
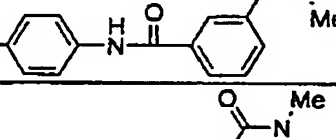
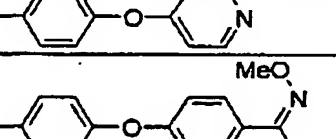
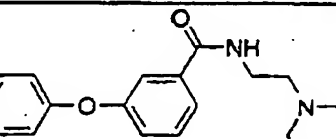


【表 4】

Table 4.

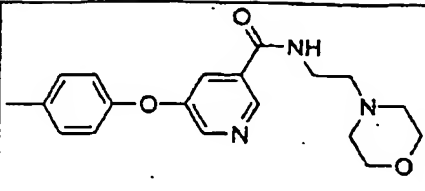
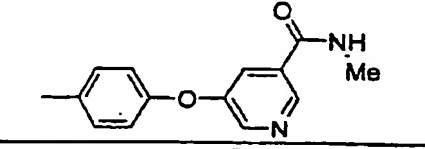
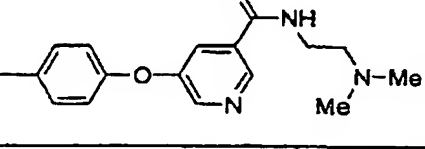
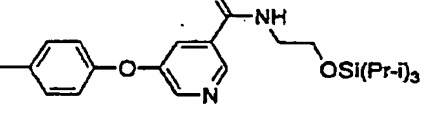
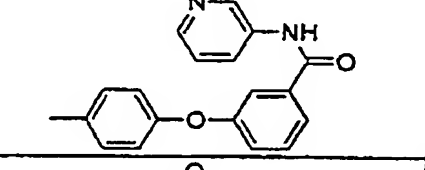
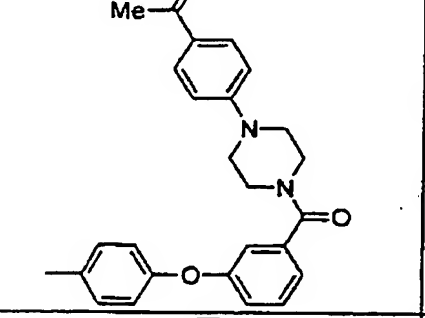
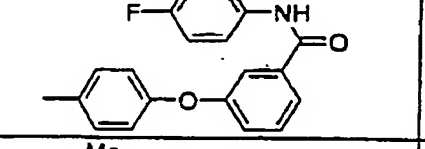
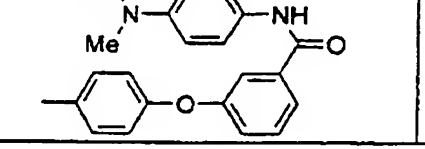
## 3-(Trifluoromethyl)-4-chlorophenyl Ureas



Entry	R	mp (°C)	HPLC (min.)	TLC R <sub>f</sub>	TLC Solvent System	Mass Spec. [Source]	Synth. Method
41		163-165		0.08	50% EtOAc/ 50% pet ether	464 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A13 C3
42		215		0.06	50% EtOAc/ 50% pet ether	465 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
43				0.10	50% EtOAc/ 50% pet ether	451 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
44				0.25	30% EtOAc/ 70% pet ether	451 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
45				0.31	30% EtOAc/ 70% pet ether	465 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
46		176-179		0.23	40% EtOAc/ 60% hexane	476 (M+H)+ (FAB)	A3 C1a
47				0.29	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	478 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A5 C1c
48		206-209					A15 C1a
49		147-151		0.22	50% EtOAc/ 50% pet ether	499 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A6 C1a
50				0.54	100% EtOAc	479 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a

51		187-189		0.33	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	479 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
52		219		0.18	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	499 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
53		246-248		0.30	50% EtOAc/ 50% hexane	485 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A19, C1a
54		196-200		0.30	70% EtOAc/ 30% hexane)	502 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A15 C1a
55		228-230		0.30	30% EtOAc/ 70% CH2Cl2	466 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	
56		238-245					
57		221-222		0.75	80% EtOAc/ 20% hexane	492 (M+H)+ (FAB)	C1d D1a
58		247		0.35	100% EtOAc		C1d D1a D2
59		198-200		0.09	100% EtOAc	479 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 C1a
60		158-160		0.64	50% EtOAc/ 50% pet ether		
61		195-197		0.39	10% MeOH/ CH2Cl2		A13 C1a

62		170-172		0.52	10% MeOH/ CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		A13 C1a
63		168-171		0.39	10% MeOH/ CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		A13 C1a
64		176-177		0.35	10% MeOH/ CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		A13 C1a
65		130-133				487 (M+H) <sup>+</sup> (HPLC ES-MS)	A2 B1 C1a
66		155					A2 C1a
67		225-229		0.23	100% EtOAc		C1e D3 D1b
68		234-236		0.29	40% EtOAc/ 60% hexane		A9 C1a
69				0.48	50% EtOAc/ 50% pet ether	481 (M+H) <sup>+</sup> (HPLC ES-MS)	
70				0.46	5% MeOH/ 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	564 (M+H) <sup>+</sup> (HPLC ES-MS)	A10 C1a

71		199-201		0.50	10% MeOH/ CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 2		A14 C1a D4
72		235-237		0.55	10% MeOH/ CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 2		A14 C1a D4
73		200-201		0.21	50% MeOH/ CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 2		A14 C1a D4
74		145-148					
75				0.12	70% EtOAc/ 30% hexane	527 (M+H) <sup>+</sup> (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
76				0.18	70% EtOAc/ 30% hexane		A11 C1f D1c
77				0.74	70% EtOAc/ 30% hexane		A11 C1f D1c
78				0.58	70% EtOAc/ 30% hexane		A11 C1f D1c

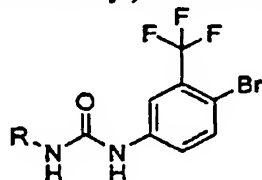
79				0.47	70% EtOAc/ 30% hexane	569 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
80				0.18	70% EtOAc/ 30% hexane	508 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
81				0.58	70% EtOAc/ 30% hexane	557 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
82				0.37	70% EtOAc/ 30% hexane	611 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A11 C1f D1c
83				0.19	70% EtOAc/ 30% hexane		A11 C1f D1c
84		179- 183					A2 A17 C1a D5

**【 0 3 3 2 】**

【表 5】

**Table 5.**

### 3-(Trifluoromethyl)-4-bromophenyl Ureas



Entry	R	mp (°C)	HPLC (min.)	TLC R <sub>f</sub>	TLC Solvent System	Mass Spec. [Source]	Synth. Method
85		186- 187		0.13	50% EtOAc/ 50% pet ether	509 (M+H)+ (HPLC ES- MS)	A2 B1 C1a
86		150- 152		0.31	50% EtOAc/ 50% pet ether	545 (M+H)+ (HPLC ES- MS)	A6 B1 C1a
87		217- 219		0.16	50% EtOAc/ 50% pet ether	545 (M+H)+ (HPLC ES- MS)	A2 B1 C1a
88		183- 184		0.31	50% EtOAc/ 50% pet ether	525 (M+H)+ (HPLC ES- MS)	A2 B1 C1a
89				0.21	50% EtOAc/ 50% pet ether	511 (M+H)+ (HPLC ES- MS)	A2 B1 C1a
90				0.28	50% EtOAc/ 50% pet ether	525 (M+H)+ (HPLC ES- MS)	A2 B1 C1a
91		214- 216		0.28	50% EtOAc/ 50% pet ether	522 (M+H)+ (HPLC ES- MS)	A2 B1 C1a
92				0.47	50% EtOAc/ 50% pet ether	527 (M+H)+ (HPLC ES- MS)	A2 step 3b, A2 step 4, B1, C1a
93				0.46	50% EtOAc/ 50% pet ether	527 (M+H)+ (HPLC ES- MS)	A2 step 3b, A2 step 4, B1, C1a

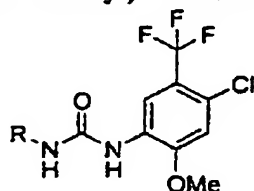
94		145-150		0.41	5% MeOH/ 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		A10 B1 C1a
----	--	---------	--	------	---	--	------------------

【0333】

【表6】

Table 6.

## 5-(Trifluoromethyl)-4-chloro-2-methoxyphenyl Ureas



Entry	R	mp (°C)	HPLC (min.)	TLC R <sub>f</sub>	TLC Solvent System	Mass Spec. [Source]	Synth. Method
95		140-144		0.29	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	495 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 A7 B1 C1a
96		244-245		0.39	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	529 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A6 A7 B1 C1a
97		220-221		0.25	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	529 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 A7 B1 C1a
98				0.27	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	495 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 A7 B1 C1a
99		180-181		0.52	5% MeOH/ 45% EtOAc/ 50% pet ether	509 (M+H)+ (HPLC ES-MS)	A2 A7 B1 C1a
100		162-165					A2 A7 B1 C1a



【0334】

【表7】

Table 7. Additional Ureas

Entry	R	mp (°C)	HPLC (min.)	TLC R <sub>f</sub>	TLC Solvent System	Mass Spec. [Source]	Synth. Method
101		162-165					A1 A2 C3
102				0.10	50% EtOAc/ 50% hexane	442 (M+H) <sup>+</sup> (HPLC ES-MS)	A2 A4 C2d
103		125-130		0.24	40% EtOAc/ 60% hexane	512 (M+H) <sup>+</sup> (FAB)	A2 C2b

【0335】

以下の表 1 ~ 6 に掲げた化合物は上に示した一般的方法によって合成され、そしてもっと詳細な実験操作は上のエントリーリストにあり、キャラクタリゼーションは表に示されている。